UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE PARIS — LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

136

ANNÉE 1972

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucie STERDINIAK
Née le 9 mars 1948

Présentée et soutenue publiquement le 1972

EFFET DE LA CONTRACEPTION ORALE SUR LE MÉTABOLISME DES GLUCIDES

Président : Jean CANIVET, Professeur

PARIS — 1972

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS — LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

ANNÉE 1972 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucie STERDINIAK

Née le 9 mars 1948

Présentée et soutenue publiquement le 1972

EFFET DE LA CONTRACEPTION ORALE SUR LE MÉTABOLISME DES GLUCIDES

Président : Jean CANIVET, Professeur

PARIS — 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NEIL,

A MES PARENTS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean CANIVET

Qui nous fait l'honneur de bien vouloir présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. CATHELINEAU

En remerciement pour son aide.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548010_0023

P L A N D U T R A V A I L

- INTRODUCTION

A) MATERIELS ET METHODES : a) chez l'animal
b) chez l'homme

B) RESULTATS :

a) chez l'animal :
1° effet des oestrogènes
2° effet des progestatifs
3° effets des composés oestro-progestatifs

b) chez l'homme :
1° effet des progestatifs et oestrogènes endogènes
2° effet des progestatifs seuls
3° effet des oestrogènes seuls
4° influence du type d'association oestro-progestative
5° influence de la méthode (séquentielle ou combinée)
6° influence de la dose du produit
7° influence de la durée du traitement
8° rôle des facteurs prédisposants
9° corrélation avec les autres pathologies.

C) DISCUSSION :

a) des méthodes { . chez l'animal
. chez l'homme

b) des résultats { . chez l'animal
. chez l'homme

CONCLUSION

ABREVIATIONS UTILISEES

D	:	Diabétique
PréD	:	prédiabétique
HGPO	:	hyperglycémie provoquée orale
HGIV	:	" " intra veineuse
PGTT	:	épreuve de tolérance prednisone - glucose
CGTT	:	épreuve de tolérance Cortisone - glucose
STH	:	hormone somatotrope
EO	:	éthinyl - oestradiol
F	:	femmes
Tt	:	traitement
nb	:	nombre
D.S	:	déviation standard.
SOC	:	traitement de type séquentiel.
COS	:	traitement de type combiné.

I N T R O D U C T I O N

Depuis que ROCK, PINCUS et GARCIA (64) ont introduit en 1956 la contraception orale par composés oestro-progestatifs cette forme de traitement a été appliquée de manière très large dans un grand nombre de pays.

Rapidement, beaucoup d'auteurs ont constaté les effets secondaires des oestro-progestatifs sur le métabolisme des glucides. Ainsi en 1961, LEBHERTZ (47) remarque qu'il est difficile de contrôler les glycémies de diabétiques sous traitement oestro-progestatif. En 1963, WAYNE et coll. (93) rapportent que l'administration des contraceptifs oraux provoque toujours une diminution de la tolérance au glucose.

Il ne fait actuellement aucun doute que les composés oestro-progestatifs perturbent le métabolisme glucidique.

Le but de ce travail est de tenter de répondre à un certain nombre de questions de manière à dégager d'une part les indications et contre-indications de la contraception par voie orale pour ce qui est du métabolisme glucidique et d'autre part d'essayer de faire le lien avec les autres effets secondaires des composés oestro-progestatifs (troubles du métabolisme lipidique, de la coagulation, de la pression artérielle, de la production de l'hormone de croissance STH), de manière à dégager si possible un profil de risque couvrant plusieurs paramètres.

Au terme de ce travail, il sera peut-être possible de tracer un plan de recherche prospectif.

Les questions auxquelles il est souhaitable de répondre sont :

1°) Les composés responsables de troubles sont-ils les oestrogèn
ou les progestatifs ?

2°) Une association oestro-progestative peut-elle être considérée comme particulièrement responsable ?

3°) Quel est le rôle joué par :
- la méthode (séquentielle ou combinée)
- la dose
- la durée du traitement

4°) Les altérations du métabolisme glucidique sont-elles transitoires ou définitives ?

5°) Quel rôle jouent les facteurs prédisposants ?

6°) Existe-t-il une corrélation entre les troubles du métabolisme glucidique et les autres troubles ?

7°) Peut-on définir un paramètre biologique ou clinique dont les anomalies laisseraient prévoir la fréquence des perturbations des autres paramètres ?

C'est pourquoi seront examinés successivement l'état actuel des connaissances sur le rôle :

1°) des oestrogènes et des progestatifs chez l'animal.

2°) des oestrogènes et des progestatifs endogènes chez l'homme.

3°) des traitements progestatifs.

4°) des traitements oestrogéniques.

5°) des différents types d'associations oestro-progestatives.

6°) de la méthode (séquentielle ou combinée).

7°) de la dose du composé employé.

8°) de la durée du traitement.

9°) des troubles observés dans les autres pathologies.

A) MATERIELS ET METHODES

a) Chez l'animal

- Les animaux d'expérience sont très variés : rongeurs (rats, rattes, lapins, lapines) ou primates (singe rhésus).

- . Ils sont castrés ou non.
  . Ils sont rendus diabétiques par diverses méthodes : pancréatectomie à 95 %, injection d'alloxane.

- Les oestrogènes employés sont : soit l'oestradiol (benzoate ou dipropionate), le mestranol, le stilboestrol, le diéthylstilboestrol, le dienestrol, l'oestrone.
  Les doses varient de 15 µg/jour, 50 µg/jour, 50 µg/jour à 1, 2, 3 mg/jour. Elles sont parfois exprimées en mg/kg/jour (0,02 - 0,1 - 0,2).

- Les durées de traitement vont de 5 jours à 6 mois suivant les auteurs.

- Il en est de même pour les progestagènes et androgènes : sont utilisés : la progestérone, la testostérone, la méthyltestostérone, l'acétate de chlormadinone, la noréthindrone.

  Les doses varient de 50 µg/j, 500 µg/j à 0,7 mg/j, 64 mg/j.

  Les durées de traitement vont de 3 jours à 6 mois.

b) Chez l'homme

Les travaux sont faits sur des femmes :

- saines, prédiabétiques, ou diabétiques.
- de poids normal ou obèses.
- ménopausées ou non.
- hystérectomisées ou non.

- Les épreuves d'exploration fonctionnelle du métabolisme glucidique sont suivant les auteurs :
  - Hyperglycémie provoquée par voie orale avec charge en glucose de 75 g ou 100 g.
  - Hyperglycémie provoquée par voie veineuse avec charge en glucide de 25 g.
  - Test à l'arginine : injection intra-veineuse de 25 g.
  - Epreuve au tolbutamide.
  - Epreuve de cortisone - glucose.
  - Epreuve de prednisone - glucose.
- Il n'y a pas toujours d'épreuve témoin.

- Les durées de traitement varient de quelques jours, à quelques semaines, 3 mois, 6 mois, 1 an, 6 ans, 8 ans.

- Les oestrogènes employés sont :
  . L'éthinyl-oestradiol (50 γ/j - 100 γ/j - 0,1 mg/j).
  . le mestranol (20 γ/j - 40 γ/j - 80 γ/j - 0,1 mg/j - 2 mg/j)
  . le benzoate d'estradiol (1 à 3 mg/j).
  . le stilboestrol et le diéthylstilboestrol (3 à 5 mg/j).

- Les progestagènes employés sont :
  . la progestérone (10 mg/j - 20 mg/j - 25 mg/j).
  . la médroxyprogestérone (400 mg en 6 mois).
  . l'acétate de chlormadinone (0,5 mg/j - 0,75 mg/j)
  . la noréthindrone.

- Les associations oestro-progestatives
  sont utilisées soit en méthode séquentielle, soit en méthode combinée.

  Ce peut être :

  - le mestranol (M) et le diacétate d'éthylnodiol (E)
    M : 0,1 mg et E : 2,0 mg.
    M : 0,1 mg et E : 1,0 mg.
    M : 0,1 mg et E : 0,5 mg.

- le mestranol (M) et le noréthynodrel (N^1)
  M : 0,15 mg et N1 : 10 mg
  M : 0,1 mg et N1 : 2,5 mg
  M : 0,075 mg et N1 : 5 mg.

- le mestranol (M) et la noréthindrone (N)
  M : 0,05 mg et N : 1 mg.

- le mestranol (M) et l'acétate de chlormadinone (Chl)
  M : 0,80 mg et Chl : 2 mg.
  M : 0,1 mg et Chl : 3 mg.
  M : 0,08 mg et Chl : 2 mg.
  M : 0,1 mg et Chl : 1,5 mg.

- Au cours de ce travail, 96 articles ont été examinés.
  Un total de 2605 femmes ont été surveillées qui se divisent en 2273 femmes saines, 312 prédiabétiques, 20 diabétiques.
  . 1805 femmes ont été testées par HGPO et 926 par HGIV.
  . 362 femmes ont été traitées pendant un temps inférieur à 3 mois, 509 pendant un temps compris entre 3 et 6 mois, 1704 pendant un temps supérieur à 6 mois.
  . 392 ont été traitées avec la méthode séquentielle.
  . 1472 avec la méthode combinée.
  ; 423 ne reçurent que des oestrogènes, 514 que des progestatifs.

(Voir tableau 1)

T A B L E A U 1

NOMBRE DE FEMMES EXAMINEES PAR RAPPORT AUX DIFFERENTS PARAMETRES

Nb total de femmes		2605
Type de femmes	saines	2273
	pré-D	312
	diabétiques	20
Type d'épreuve	HGPO	1805
	HGIV	926
Durée du traitement	< 3 mois	362
	$3 \leqslant t \leqslant 6$	509
	> 6 mois	1704
Méthode	oestrogènes uniquement	423
	progestatifs uniquement	514
	combinée	1472
	séquentielle	392

B) RESULTATS

EFFET DES OESTROGENES, DES PROGESTAGENES SUR LE METABOLISME DES GLUCIDES CHEZ L'ANIMAL

De très nombreuses expériences ont été pratiquées sur divers animaux avec des résultats souvent opposés, de toutes façons difficilement superposables aux constatations effectuées en clinique humaine.

A) LES OESTROGENES peuvent avoir, selon les auteurs, les animaux d'expérience, un effet favorable, défavorable ou biphasique sur le métabolisme glucidique.

Il faut tout d'abord rappeler que selon RODRIGUEZ (67) le sexe joue chez le rat un rôle indiscutable : en effet après pancréatectomie à 95 %, le pourcentage de diabétiques qui apparait est nettement plus important chez le mâle que chez la femelle (voir tableau 2).

1°) Effet favorable des oestrogènes sur le métabolisme glucidique (tableau 10 a)

Une étude de LEWIS, FOGLIA et RODRIGUEZ (48) sur des rats et des rattes castrées et pancréatectomisés à qui on injecte pendant 6 mois en sous-cutané les oestrogènes suivants : oestrone, diéthylstilboestrol, éthynyl-oestradiol, dienestrol, aux doses respectives suivantes : 15-50 /ug/j, 15-50 /ug, 50 /ug, a montré que le pourcentage de diabétiques a diminué chez les animaux traités (voir tableau 3).

Les animaux étaient considérés diabétiques quand leurs glycémies à jeun (déterminée chaque mois) étaient supérieures à 150 mg/l.

De même une étude de RODRIGUEZ (66) sur des rats rendus diabétiques par des injections d'alloxane, a montré que seules les glycémies des animaux traités au benzoate d'oestradiol (15 /ug/j en sous-cutané) associés ou non à l'insuline, étaient améliorées.

Les animaux diabétiques furent divisés en 4 groupes :

Groupe 1 : non traité.
Groupe 2 : traité à l'insuline.
Groupe 3 : traité au benzoate d'oestradiol pendant 6 mois à la dose de 15 /ug/j en sous-cutané.
Groupe 4 : traité à la fois à l'insuline et au benzoate.

Après 6 mois de traitement, puis 3 mois d'arrêt du traitement, on observa que (voir tableaux 4 et 5).

1°) les animaux non traités, restèrent diabétiques, certains moururent.

2°) l'insuline n'eut d'autre effet curatif que de réduire la mortalité à zéro.

3°) dans le groupe 3, 47 % des rats furent guéris, surtout ceux dont l'hyperglycémie initiale n'excédait pas 250 mg %.

4°) dans le groupe 4, 69 % des rats furent guéris.

Une autre étude de RODRIGUEZ (65) sur 12 rattes castrées et pancréatectomisées, partagées en 2 groupes : un groupe de 7 rattes ne recevant aucun traitement et un groupe de 5 rattes recevant 50 /ug/jour en sous-cutané de dipropionate de Stilboestrol pendant 3 semaines; la glycémie et la glycosurie sont déterminées dans les 2 groupes.

Cette étude montre que :

1°) dans le groupe traité au Stilboestrol, la glycémie et la glycosurie se sont élevées immédiatement après l'administration de traitement oestrogénique mais cette élévation fut transitoire (environ 1 mois), la glycémie et la glycosurie revenant ensuite et de manière permanente, à leurs valeurs normales.

2°) par contre dans le groupe de contrôle ne recevant aucun traitement, la glycémie et la glycosurie restèrent élevées.

RODRIGUEZ conclut donc à une action protectrice du stilboestrol (Voir Figures 1 et 2).

TALAAT (87) étudie l'action de 0,02 mg/kg de dipropionate d'oestradiol sur 60 lapines divisées en 2 groupes : l'un de 38 lapines normales, l'autre de 22 ovariectomisées. L'exploration du métabolisme hydro-carboné est faite par des HGIV (injection de 1/3 g/kg) qui ont été faites avant traitement, puis 12 h. après la première injection d'oestradiol, 3 jours et enfin au 7ème jour, date de l'arrêt du traitement.

Il étudie l'HGPO et l'hypoglycémie provoquée. Les valeurs étant exprimées en pourcentage de glycémie à jeun (voir tableaux 6, 7, 8, 9).

Les conclusions de l'étude sont les suivantes :

1°) Chez les lapines non ovariectomisées :

- La sensibilité à l'insuline est augmentée 12 h. et 3 jours après la première injection.
- Les glycémies explorées à 12 h. et 3 jours après la 1ère injection sont diminuées mais reviennent à leurs valeurs antérieures au traitement, 7 jours après.

2°) Chez les lapines ovariectomisées :

- L'ovariectomie avait entrainé une diminution de la tolérance au glucose et une diminution de la sensibilité à l'insuline.
- Après traitement à l'oestradiol, il existe une diminution sensible de la glycémie 12 h. et 3 jours après la première injection, ainsi qu'une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

T A B L E A U 2 : ROLE DU SEXE DANS L'APPARITION DU DIABETE CHEZ DES RATS PANCREATECTOMISES A 95 %, 6 MOIS APRES L'INTERVENTION

Type de Rats	Nombre de Rats opérés	Nombre de diabétiques apparus	Pourcentage
Rats mâles	140	125	89
Rats femelles	120	34	27

T A B L E A U 3 : EFFET DE DIVERS OESTROGENES SUR DES RATS ET RATTES CASTRES ET PANCREATECTOMISES

Oestrogène	Dose en /ug/j	Femelles castrées		Mâles castrés	
		Diabétiques	Pourcentage	Diabétiques	Pourcentage
Diéthylstilboestrol	15	3 animaux sur 10	30 %		
Diéthylboestrol	50	1 animal sur 8	12 %	3 sur 6	50 %
Dienestrol	?	1 animal sur 15	6 %		
Oestrone	15	3 animaux sur 10	30 %		
Oestrone	50	0 animal sur 10	0 %		
Ethynyloestradiol	50	4 animaux sur 16	25 %		

D'après LEWIS, FOGLIA et RODRIGUEZ (48).

T A B L E A U 4 : - Action du benzoate d'oestradiol et de l'insuline administrés séparément ou conjointement sur des rats diabétiques pendant 6 mois de traitement.
- Résultats recueillis 3 mois après l'arrêt du traitement

D'après RODRIGUEZ (66)

Traitements reçus	Mortalités		Guérisons	
	N° de rats	Pourcentage	N° de rats	Pourcentage
Diabétiques non traités	7/27	26	0/27	0
Insuline	1/29	3	0/29	0
Estradiol (15 µg/j)	7/19	36	9/19	47
Estradiol + Insuline	9/42	21	29/42	69

T A B L E A U 5 : GLYCEMIE AVANT (I) ET APRES (F) TRAITEMENT

Glycémies en mg %		Nombre de rats					
		<100	100 à 150	150 à 200	200 à 250	250 à 300	>300
Diabétiques non traités	I	0	0	9	5	7	2
	F	0	0	5	6	8	4
Insuline	I	0	0	4	7	11	4
	F	0	0	9	8	5	4
Estradiol (15 µg/j)	I	0	0	5	3	1	3
	F	3	6	0	0	2	1
Estradiol + Insuline	I	0	0	8	6	8	6
	F	8	16	0	0	1	3

D'après RODRIGUEZ (66)

Etude de la glycémie et de la glycosurie de 12 rattes castrées et pancréatectomisées : 7 rattes ne reçoivent aucun traitement, 5 reçoivent 50 /ug/jour de dipropionate de stilboestrol pendant 3 semaines.

D'après RODRIGUEZ (65)

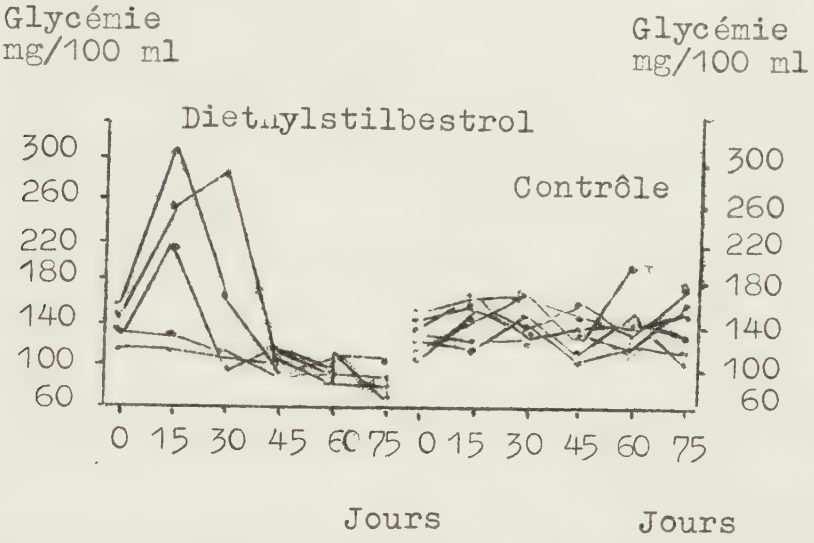


Fig. 1 - Variation de la glycémie chez des rattes castrées et pancréatectomisées à 95 %, traitées avec 50 /ug/j de diethylstilbestrol.

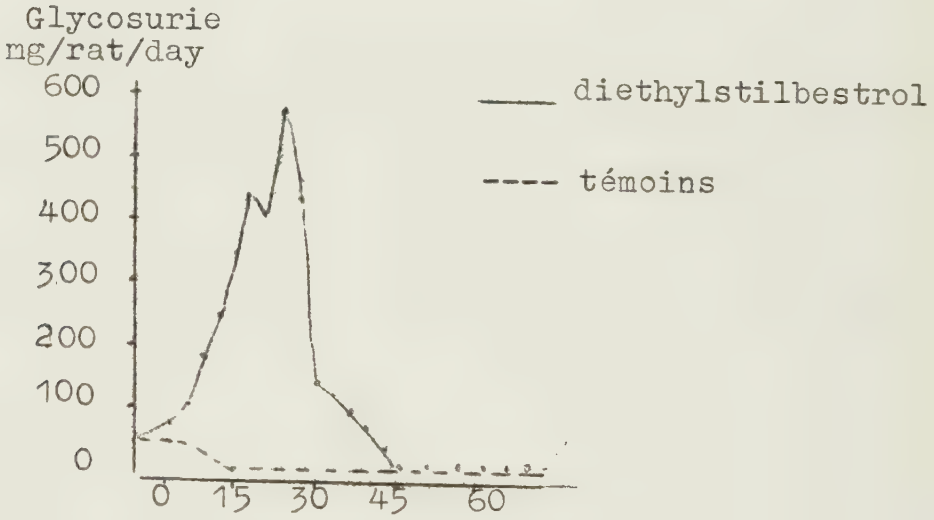


Fig. 2 - Variation de la glycosurie chez des rattes castrées et pancréatectomisées à 95 %, traitées avec 50 /ug/j de diethylstilbestrol.

T A B L E A U 6 : Effets du dipropionate d'oestradiol sur la sensibilité à l'insuline chez les lapines normales (mg glucose/100 ml sang) comme % de la valeur à jeun ± DS

	Nb. de lapines	0	30'	60'	90'	120'
Lapines avant traitement	13	100 ± 0	68 ± 4,4	61 ± 5,2	59 ± 5,1	74 ± 3,4
Lapines après traitement						
12 heures après dernière injection	5	100 ± 0	61 ± 6,4	43 ± 6,6	49 ± 7,0	58 ± 3,9
3 jours après dernière injection	5	100 ± 0	55 ± 6,6	39 ± 5,6	45 ± 4,9	51 ± 7,5

T A B L E A U 7 : Effets du dipropionate d'oestradiol sur la tolérance moyenne au glucose chez les lapines normales (étude par HGPO) (mg/100 ml sang) ± D

	Nb. de lapines	0	30'	60'	90'	120'
Lapines avant traitement	14	109 ±10,6	241±29,1	151±14,1	123±15,2	112±11,2
Lapines après traitement						
12 heures après dernière injection	8	116±7,1	178±22,0	124±15,8	109±18,0	112±11,3
3 jours après dernière injection	8	115±9,3	180±28,8	119±20,1	106±20,0	112±10,0
7 jours après dernière injection	8	109±12,1	246±19,8	156±21,6	106±18,3	109±10,5

D'après TALAAT (87)

TABLEAU 8

Effets du dipropionate d'oestradiol sur la tolérance moyenne au glucose chez les lapines ovariectomisées (mg/100 ml sang) ± DS

	Nb.de lapines	0'	30'	60'	90'	120'
Lapines ovariectomisées avant trait.						
a) 2 semaines après ovariectomie	6	106±5,0	282±15,6	213±34,0	166±23,3	151±15,
b) 4 semaines après ovariectomie	3	121±3,1	297±18,4	353±13,3	213±39,0	187±35,
Lapines ovariectomisées de -17 jours, après trait.						
a) Injection unique						
après 12 h.	3	111±8,2	189±26,1	147±19,4	118±13,6	98±3,9
après 3 j.	3	104±17,7	172±28,0	125±13,5	113±10,5	103±19,8
b) Injections répétées						
12 h. après dernière injection	4	105±14,8	237±44,1	170±35,0	117±25,3	102±8,1
3 j. après dernière injection	3	97±9,5	191±34,0	145±30,4	113±13,2	97±6,0

TABLEAU 9

Effets du dipropionate d'oestradiol sur la sensibilité à l'insuline chez les lapines ovariectomisées (mg/100 ml sang) comme % de valeur à jeun ± DS.

	Nb de lapines	0'	30'	60'	90'	120'
Lapines ovariectomisées de 17 jours						
a) Avant traitement	8	100±0	81±8,4	67±5,9	70±7,5	83±5,5
b) Après traitement						
12 heures après dernière injection	3	100±0	54±5,0	44±10,0	36±5,8	41±7,7
3 jours après dernière injection	3	100±0	56±4,0	44±5,0	37±4,7	41±7,4

D'après TALAAT (87)

2°) Effet défavorable des oestrogènes sur le métabolisme glucidique. Voir tableau 10 b.

DOLIN (20) étudie la glycosurie chez 7 furets pancréatectomisés avant et après un traitement de 6 à 12 jours avec du benzoate d'oestradiol (1 à 3 mg/j) : un animal meurt et chez les 6 autres, la glycosurie augmente de 36 % passant de 3,34 mg/l avant le traitement à 4,53 mg/l après.

INGLE (39) étudie la glycosurie de 6 rats pancréatectomisés et surrénalectomisés, que l'on traite d'abord avec 2 mg/j de 11 désoxycorticostérone. La glycosurie n'apparaîtra qu'au début du traitement de 5 à 11 jours avec du diéthylstilboestrol (0,1 mg/jour en sous-cutané).

TALAAT (88) étudie les glycémies de 72 lapins castrés comparées à celles d'un groupe de lapins non castrés. Après un traitement de 7 jours avec du dipropionate d'oestradiol (0,1 et 0,5 mg/kg/jour en intra-musculaire). Les glycémies, testées 3 jours après l'arrêt du traitement, sont nettement plus élevées que celles d'avant le traitement (passant de 109 mg/100 ml avant le traitement à 116 mg/100 ml après). Mais ceci fut trouvé chez 3 animaux seulement.

BECK et WELLS (2) étudie l'effet du mestranol (2 mg/jour en sous-cutané) et de l'oestradiol (1 mg/jour en sous-cutané), après un traitement de 2 semaines, chez 9 singes rhésus -. L'exploration est faite par CGTI, 5 mg d'hydrocortisone étant injecté en intra-musculaire, 2 et 12 heures avant.

Les constantes étudiées sont exprimées en intégrales d'insulinémie Σ 1 et de glycémie Σ 2 et en coefficient K d'assimilation du glucose.

. Σ 1 était augmenté de 75 % après mestranol (passant de 4,4 μ-min. à 7,7 μ-min.) mais par contre, l'oestradiol n'entrainait pas de différences significatives entre les valeurs avant et après traitement.

- 2 était diminué à la fois après mestranol (de 36,6 mg %) et après oestradiol (33,4 mg %).
- La valeur k n'est pas modifiée par le traitement.

3°) Effet biphasique des oestrogènes sur le métabolisme glucidique

HOUSSAY, FOGLIA et RODRIGUEZ (37) ont étudié 19 rats diabétiques après injection intra-veineuse d'alloxane. Les rats furent divisés en 4 groupes :

1 - ne recevant aucun traitement.
2 - traité à l'insuline.
3 - traité au benzoate d'oestradiol.
4 - traité à l'insuline et au benzoate d'oestradiol.

Le traitement dura 6 mois, avec dosage de la glycémie et de la glycosurie une fois par mois.

On observa les résultats suivants :

- Les rats diabétiques ne recevant aucun traitement, restèrent diabétiques.
- Chez ceux traités au benzoate d'oestradiol, le diabète augmenta d'intensité au début du traitement avec mort de 7 rats (36 %). Puis, le traitement entraine une amélioration du diabète avec diminution des glycémies et des glycosuries (augmentées pendant la première phase), chez 9 rats (47 %). Cette amélioration était encore présente 4 mois après l'arrêt du traitement.

L) Effet des progestagènes sur le métabolisme des glucides (Tableau 11)

LEWIS, FOGLIA et RODRIGUEZ (48) étudient l'effet de l'injection sous-cutanée de progestérone (500 µg/j), de testostérone (50 µg/j et 500 µg/j) et de méthyltestérone (500 µg/j) chez des rats castrés et pancréatectomisés. Le traitement est poursuivi pendant 6 mois. Les glycémies sont déterminées chaque mois.

Les rats sont considérés comme diabétiques si la glycémie à jeun est supérieure à 1,0 mg/l.

Ils concluent que :

- La testostérone et la méthyltestostérone augmentent l'incidenc du diabète.
- La progestérone n'a pas d'effet.

DOLIN (20) étudie l'effet de la progestérone (10 mg/j et 25 mg/j) sur 5 furets pancréatectomisés. Le traitement dure de 6 à 12 jours. Les glycosuries déterminées sont trouvées augmentées chez 2 des animaux passant de 1,99 mg/l avant le traitement à 2,43 mg/l après (augmentation de 22 %).

INGLE (40) conclut à l'importance du dosage dans l'action de la progestérone et de la 11-céto-progestérone sur le métabolisme glucidique.

Il étudie un premier groupe de 12 rats pancréatectomisés qui sont traités pendant 3 jours avec de la progestérone aux doses suivantes: 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 (mg/j).

Il observe que la glycosurie diminue pour les doses de 2 à 16 mg/j et augmente pour 64 mg/j.

Puis il étudie un second groupe de 36 rats pancréatectomisés qui sont traités pendant 11 jours avec de la 11 céto-progestérone aux doses suivantes : 1, 2, 4, 8, 16, 32 mg/j.

Il observe que pour les doses 1, 2, 4 mg/j, il n'y a soit pas d'effet sur la glycosurie, soit une diminution.

Alors que pour les doses 8, 16, 32 mg/j, la glycosurie augmente et augmente d'autant plus que la dose est plus élevée.

BECK (4) étudie l'action de la progestérone (20 mg/j en sous-cutané), de la noréthindrone (2,5 mg/j en sous-cutané) et de l'acétate de chlormadinone (0,75 mg/j en sous-cutané) chez

9 singes rhésus. L'exploration est faite au moyen d'une HGIV avant et après 3 semaines de traitement.

Il conclut que la progestérone n'a aucune action sur les glycémies qui passent de 54,7 à 45,8 mg/l, mais elle entrain une augmentation de l'insulinémie qui passe de 27,8 à 54,2 mg/l.

De même l'acétate de chlormadinone et la noréthindrone entraînent une élévation de l'insulinémie.Celle entrainée par la noréthindrone étant moins importante (Voir Figure 3).

Par contre GOBERNA (28) étudiant l'effet de l'acétate de chlormadinone (0,7 mg/j) sur des rattes pancréatectomisées; le traitement étant poursuivi pendant 3 mois avec HGIV faites au 1er, 2ème, 3ème mois, trouve des glycémies améliorées par rapport à celles des animaux de contrôle. De même, les insulinémies et le coefficient K étaient améliorés.

B) Effet des composés oestro-progestatifs sur le métabolisme des glucides

FENICHEL (21) étudie des rattes castrées qu'il divise en 4 groupes de 8 rattes chacun. Le 1er groupe reçoit 0,2 /ug/j d'éthinyl-oestradiol. Le second reçoit 5,0 /ug/j d'éthinyl-oestradiol, le troisième un composé oestro-progestatif de type séquentiel (Norgestrel 2 /ug/j pendant 15 jours puis l'association de Norgestrel 2 /ug/j et d'éthinyl-oestradiol 0,2 /ug/j pendant les 6 jours suivants). Le quatrième groupe reçoit de même une association oestro-progestative de type séquentiel (Norgestrel 50 /ug/j puis Norgestrel 50 /ug et Ethinyl-oestradiol 5,0 /ug/j).

Les explorations sont faites par HGPO avant et après 1 cycle de traitement.

Avant de commencer le traitement oestro-progestatif, tous les animaux avaient reçu des injections d'insuline B réduite de manière à induire une hyperglycémie. Cette hyperglycémie fut nettement diminuée par le traitement oestro-progestatif.

Dans une seconde expérience, avec les mêmes composés oestro-progestatifs, mais sans induction d'hyperglycémie par insuline B réduite, FENICHEL n'observe aucune variation de la glycémie.

Il en déduit donc que l'association oestro-progestative étudiée d'une part, n'est pas diabétogène, d'autre part protège la ratte castrée de l'action diabétogène de l'insuline B réduite

TABLEAU 10 a - INFLUENCE DES OESTROGENES SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE CHEZ L'ANIMAL

Références	Année	Nb et type d'animaux	Type de drogues	Doses	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
LEWIS FOGLIA RODRIGUEZ (48)	1950	Rats et rattes castrées et D traités 1 groupe témoin	Oestrone diéthylstilb. E.O. dienestrol	15-50 µg/j 15-50 µg/j 50 µg/j	Glycémies à jeun	6 mois	Le pourcentage de diabétiques diminue chez les animaux traités
RODRIGUEZ (66)	1954	Rats D 1 2 3 4	non traité insuline oestradiol insuline + oestradiol	15 µg/j	Glycémies avant et après traitement	6 mois	Seuls les animaux des groupes 3 et 4 eurent un pourcentage élevé de guérison
RODRIGUEZ (65)	1950	Rattes castrées et D 5 rattes 7 rattes témoin	stilboestrol	50 µg/j	Glycémie Glycosurie	3 semaines	La glycémie et la glycosurie s'élèvent dans les 2 groupes, mais ne restent élevées que dans le groupe de contrôle
TALAAT (87)	1965	38 lapines saines 22 lapines ovariectomisées	oestradiol	0,02 mg/kg	HGIV (1/3 g/kg de glucose)	7 jours	Les glycémies sont élevées en début de traitement mais reviennent à la normale dans les 2 groupes

TABLEAU 10 b - INFLUENCE DES OESTROGENES SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE CHEZ L'ANIMAL

Références	Année	Type et Nb d'animaux	Type de drogues	Doses	Epreuve	Durée du traitement	Résultats
DOLIN (20)	1941	7 furets pancréatectomisés	benzoate d'oestradiol en sous-cutané	1 à 3 mg/j	Glycosurie	6 à 12 jours	- 1 animal meurt - 6 : la glycosurie augmente de 36 % avant traitement : 3,34 mg/l après traitement : 4,53 mg/l
INGLE (39)	1943	6 rats pancréatectomisés et surrénalectomisés	1) diéthylstilboestrol en sous-cutané 2) 11 désoxycorticostérone	1) 0,1 mg/j 2) 2 mg/j	Glycosurie	5 à 11 jours	- la glycosurie n'apparait qu'à partir du moment où l'animal est traité au diéthylstilboestrol.
TALAAT (88)	1965	72 lapins castrés et non castrés	dipropionate d'oestradiol en I.M.	0,1 mg/kg/j 0,5 mg/kg/j	Glycémies	7 jours	- avant traitement : glycémie : 109 mg/100 ml - après traitement : glycémie : 116 mg/100 ml chez 3 animaux seulement
BECK et WELLS (2)	1968	9 singes rhésus	1) Mestranol en sous-cutané 2) oestradiol en sous-cutané	1) 2 mg/j 2) 1 mg/j	CGTT $\Sigma 1$ $\Sigma 2$ valeur K	14 jours	$\Sigma 1$ augmenté de 75 % après mestranol (4,4 µU.avant traitement à 7,7 µU.-min. après) pas de différence entre lesvvaleurs trouvées avant et après traitement à l'oestradiol $\Sigma 2$ diminué après mestranol (de 36,6 mg %) après oestradiol (38,4 mg %) Valeur K non modifié par le traitement

TABLEAU 11 - INFLUENCES DES PROGESTAGENES SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE CHEZ L'ANIMAL

Références	Année	Type et Nb de drogues	Doses	Animaux	Epreuve	Durée du traitement	Résultats
LEWIS et coll. (48)	1950	1)Progestérone 2)Testostérone 3) " 4)Méthyl-Testostérone	500 µg/j 50 µg/j 500 µg/j 500 µg/j	Rats castrés D	Glycémie chaque mois	6 mois	Diabétique / Pourcentage 1) 0 sur 8 — 0 % 2) 11 sur 15 — 73 % 3) 8 sur 8 — 100 % 4) 9 sur 11 — 83 %
DOLIN (20)	1941	Progestérone	10 mg/j 15 mg/j	5 furets D	Glycosurie	6 à 12 jours	Chez 2 des animaux, les glycosuries sont augmentées de 22 % avant traitement : 1,99 mg/l après traitement : 2,43 mg/l
INGLE (40)	1953	1)Progestérone 2)11-céto-progestérone	1,2,4,8, 16,32,64 mg/j 1,2,4,8, 16,32 mg/j	1)12 Rats D 2)36 Rats D	Glycosurie	1) 3 jours 2)11 jours	1)La glycosurie diminue pour les doses de 1 à 32 mg/j et augmente pour 64 mg/j 2) La glycosurie est diminuée ou inchangée pour les doses de 1 à 4 mg/j et augmentée pour les doses de 8 à 32 mg/j
BECK (4)	1969	1)Progestérone (P) 2)Noréthindrone (N) 3)Acétate de chlormadinone (C)	20 mg/j 2,5 mg/j 0,75 mg/j	9 singes rhésus	HGIV Glycémies Insulinémies	3 semaines	1)La progestérone n'a pas d'action sur la glycémie qui passe de 54,7 mg/l à 45,8 mg/l. Mais elle entraine une augmentation de l'insulinémie (27,8 à 54,2 mg/l). 2) De même N et P élèvent l'insulinémie
GOBERNA (28)	1971	Acétate de chlormadinone	0,7 mg/j	Rattes D	HGIV glycémies insulinémies coefficient K	3 mois	Les glycémies, insulinémies et coefficient K sont améliorés par rapport à ceux des animaux de contrôle

C = Acétate de chlormadinone

N = Norethindrone

P = Progestérone

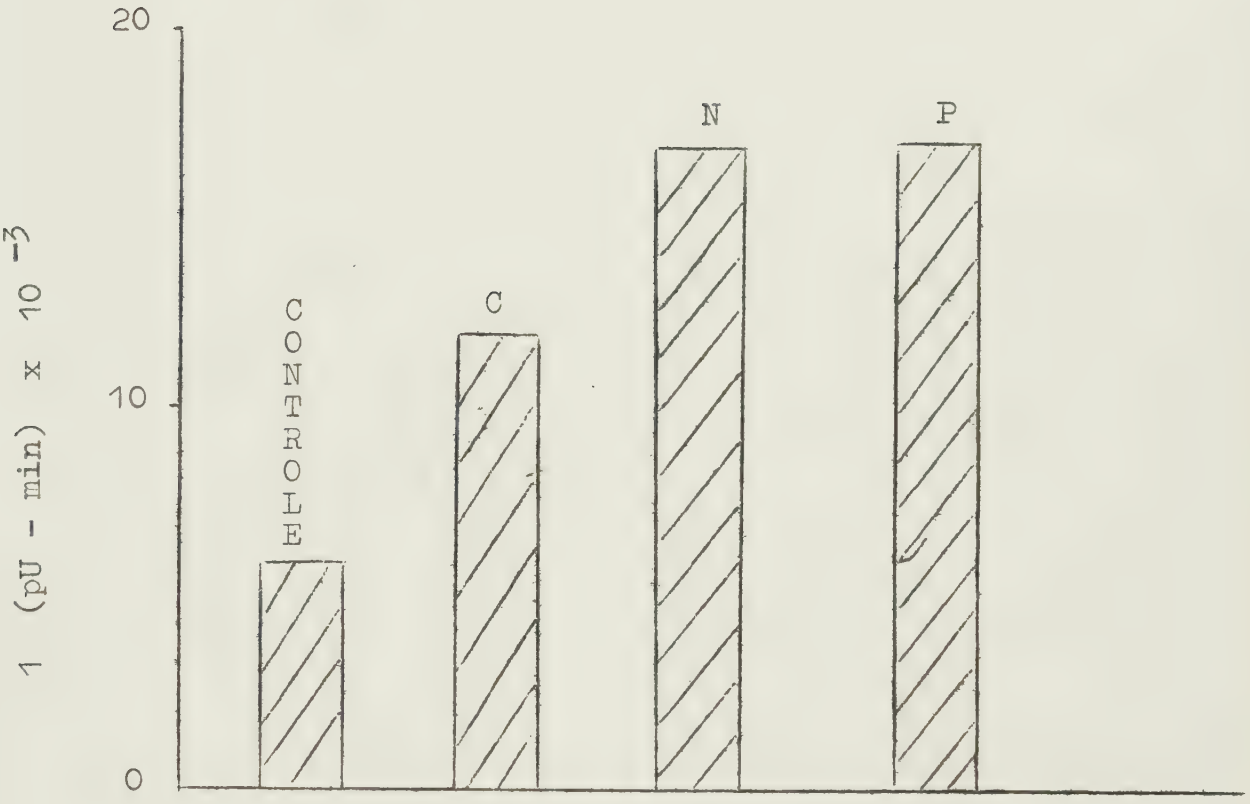


Fig. 3 - Effet de différents progestagènes sur Σ 1

D'après BECK (4)

INFLUENCE DES OESTROGENES ET DES PROGESTAGENES ENDOGENES SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE CHEZ L'HOMME

Dans ce chapitre, seront rappelés un certain nombre de faits et statistiques cliniques mettant en évidence le rôle des oestrogènes et progestagènes endogènes chez l'homme.

1°) Sexe et fréquence du diabète

FITZGERALD (22) étudie la fréquence du diabète par rapport à l'âge et au sexe sur un total de 5441 malades, entre 1949 et 1948.

Il observe qu'avant l'âge de 10 ans, le diabète est plus fréquent chez les garçons que chez les filles. A la puberté les 2 sexes sont affectés de manière pratiquement égale, mais entre 15 et 19 ans, il y a de nouveau une prédominance chez les garçons. Jusqu'à l'âge de 40 ans, le diabète reste environ 1,5 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. A partir de 40 ans, la proportion de femmes diabétiques commence à s'élever et à partir de 50 ans, le diabète est environ 1,5 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme (voir tableau 12).

De même LUBETSKI (49) sur une population de 784 diabétiques âgés de moins de 40 ans, trouve un pourcentage plus élevé d'homme : 500 hommes (63,8 %) que de femmes : 284 (36,2 %).

2°) Condition maritale et diabète

Le diabète est plus fréquent chez les femmes mariées que chez les femmes célibataires (43) et (22) (voir tableau 13). Le rôle des grossesses n'est peut être pas seul à incriminer puisque d'après MONKS, les célibataires contrôlent mieux leur poids que les femmes mariées (55).

3°) Parité et diabète

La fréquence du diabète s'élève avec la parité. D'après PIKE (59) une femme ayant 5 enfants a environ 3 fois plus de chance de devenir diabétique qu'une femme n'en ayant qu'un (Figure 4).

4°) Le rôle diabétogène de la grossesse est bien connu :

- servant souvent de facteurs révélateurs chez les femmes prédisposées.
- entraînant une augmentation des besoins en insuline à partir du second trimestre. Ainsi pour JOSLIN (43) pendant le premier trimestre, la sensibilité à l'insuline est très marquée et la dose thérapeutique peut tomber à des doses très inférieures aux doses d'avant la grossesse. Pendant le second trimestre la sensibilité à l'insuline diminue. Au fur et à mesure que la quantité d'hormones diabétogènes augmente, les besoins en insuline augmentent et dès le 3ème trimestre, ils peuvent atteindre 2 à 3 fois les doses d'avant la grossesse. Enfin, ils diminuent tout de suite après le post-partum.

5°) Variations avec le cycle menstruel (Tableau 14)

Les expériences faites à ce sujet ont donné des résultats contradictoires.

GOLDMAN (34) étudie le coefficient K d'assimilation du glucose à l'aide d'HGIV faites au 14ème et au 24ème jour du cycle chez 3 groupes de femmes. Le premier groupe n'est pas traité, le second groupe reçoit un composé oestro-progestatif de type séquentiel, le troisième reçoit du diacétate d'éthynodiol.

Il conclut que la différence entre les valeurs du coefficient K relevées au 14ème et au 24ème jour du cycle n'est pas statistiquement significative.

Par contre PYORALA (62) étudiant également le coefficient K chez un groupe de 6 femmes recevant un traitement de type séquentiel, les HGIV étant faites successivement au 5ème—6ème jour, 12ème-14ème jour, 19ème-24ème jour, du cycle conclut que la tolérance au glucose décroit pendant la phase oestrogénique du traitement puis s'améliore à la phase suivante du traitement combiné.

FOSS (23) étudie 2 groupes de femme. L'un non traité, l'autre recevant 50 ug/j de Norgestrel pendant 1 an. Les HGPO sont faites successivement, de 0ème au 5ème jour du cycle, du 6ème au 10ème jour, puis du 11ème au 16ème jour.

Il conclut que l'altération du métabolisme glucidique est d'autant plus grande que l'on progresse vers la fin du cycle. Voir Figure 5.

Tandis que SARRETT (41) étudiant les HGPO de 10 femmes normales, ne recevant aucun traitement, faites aux différentes phases du cycle, conclut à une amélioration du glucose per oral pendant la première phase du cycle menstruel, au moment où le taux d'oestrogènes endogènes est théoriquement le plus bas. Cette amélioration s'est observée sur plusieurs cycles.

T A B L E A U 1 2

DIFFERENCE SUR L'INCIDENCE DU DIABETE ($\frac{\text{DIABETIQUES}}{\text{POPULATION}} \times 10^3$)

SUIVANT LE SEXE

D'après FITZGERALD (22)

Age du diagnostic (année)	Hommes	Femmes	Différence (excès d'hommes sur les femmes)
0-9	0,64	0,42	+ 0,22
10-19	1,71	1,29	+ 0,42
20-29	1,84	1,16	+ 0,68
30-39	2,31	1,55	+ 0,76
40-49	4,33	4,43	- 0,10
50-59	9,19	13,16	- 3,97
60-69	13,05	20,64	- 7,59
70-79	11,84	17,00	- 5,16
80-89	7,80	6,06	+ 1,74

T A B L E A U 1 3

COMPARAISON ENTRE L'INCIDENCE DU DIABETE ($\frac{\text{DIABETIQUE}}{\text{POPULATION}} \times 10^3$)

CHEZ LES FEMMES MARIEES ET CELIBATAIRES

D'après FITZGERALD (22)

Age de découverte (années)	Célibataires	Mariées
10-19	1,27	1,91
20-29	0,87	1,33
30-39	1,44	1,57
40-49	3,48	4,59
50-59	7,88	13,99
60-69	9,12	22,36
70-79	7,82	13,86
80-89	1,93	6,69

Figure 4 - Incidence de la parité sur le diabète (étude sur une population de 1134 femmes)

D'après PIKE (59)

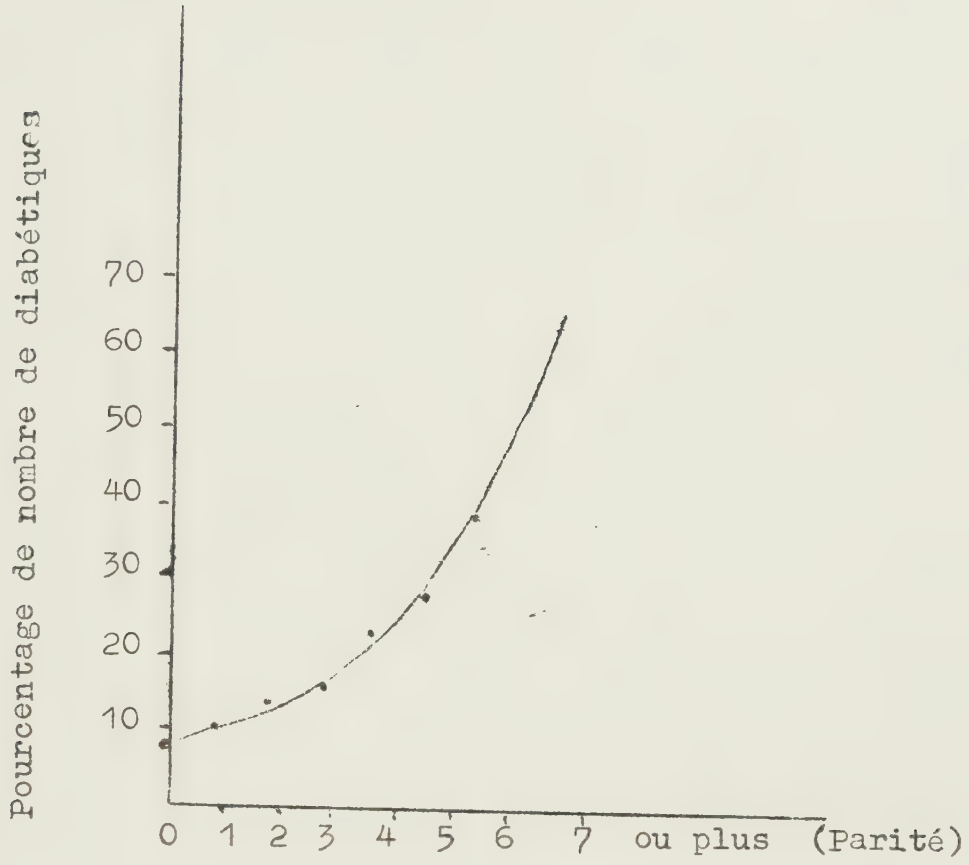
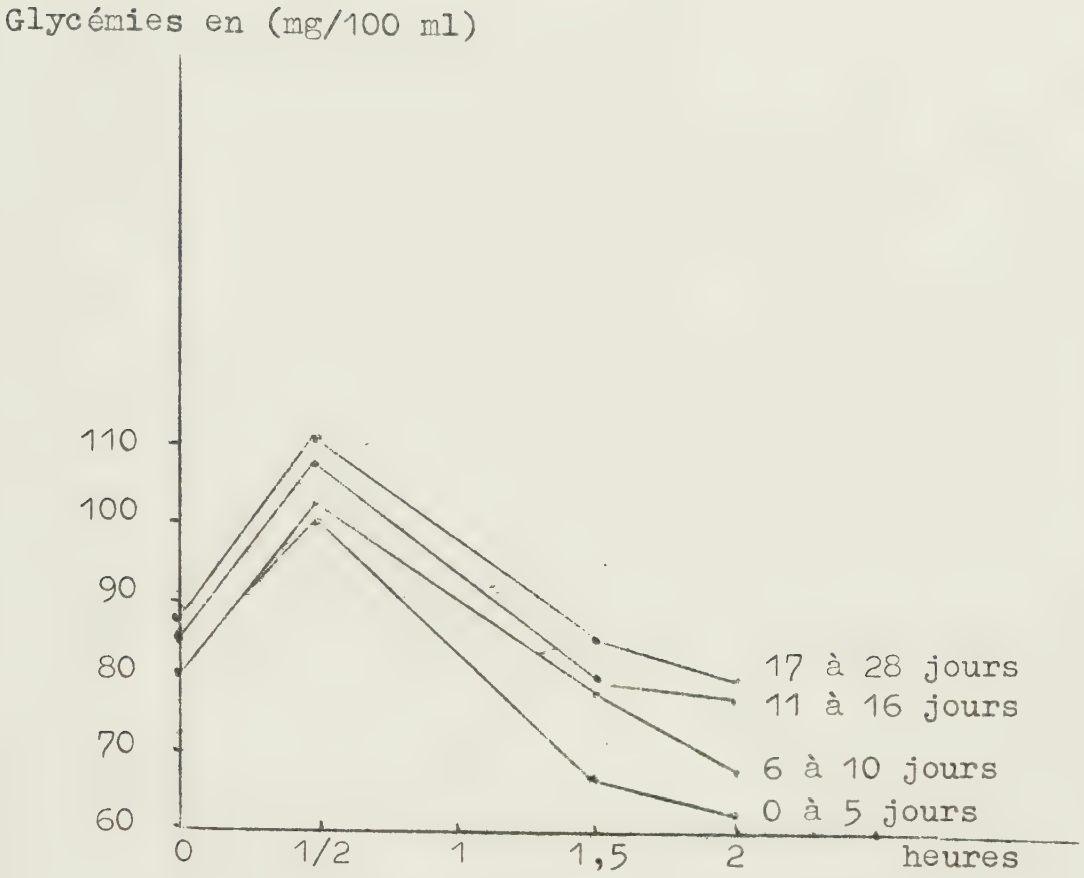


Fig. 5



Variation de la tolérance au glucose à quatre périodes du cycle menstruel chez des femmes traitées avec 50 /ug/jour de Norgestrel pendant plus d'un an.

D'après FOSS (23)

TABLEAU 14 - VARIATIONS PENDANT LE CYCLE MENSTRUEL

Références	Année	Type de drogue	Doses par jour	Nb et type de femmes	Epreuve	Durée du traitement	Résultats
FOSS (23)	1970	Norgestrel	50 µg	1)103 traitées 2)un groupe de contrôle non traité	HGPO faite 1°)11°-16° jour 2°)6 au 10° 3°)0 au 5°	1 an	La glycémie est d'autant plus élevée que l'on approche de la fin du cycle
JARRETT	1968	Pas de traitement		10 femmes normales	HGPO faite aux différentes phases du cycle menstruel		7 femmes sur 10 : amélioration de la tolérance au glucose sur 1 ou 2 cycles 3 femmes sur 10 : amélioration persistant sur plusieurs cycles
PYORALA et coll. (62)	1967	Type SOC : Ethynyl-oestradiol (E.O.) puis E.O et acétate de megestrol(M_e)	0,1 mg 0,1 mg+ 1 mg	6 femmes normales	HGIV faite avant trait. I)5°-6° j. II)12°-14° j. III)19°-24° j. et après trait. IV)15°-16° j. V) 4°-5° j.	5 cycles	Résultat exprimé en coefficient K (% - min) avant trait. : I 5-6° j. 2,42 ; II 12-14° j. 2,54 ; III 19-24° j. 2,72 après trait. : IV EO 4-5° j. 1,48 ; V EO+M_e 15-16° j. 2,23
GOLDMAN (34)	1970	I)Non traité II)SOC:mestranol (M) puis (M) et Noréthynodrel (N) III)diacétate d'éthylnodiol	I II M=0,1 mg puis M=0,075 + N=5,0mg III 0,25 mg	Groupe I =15 F normales II = 12 F norm. III= 13 F norm.	HGIV faites au 14° j. 24° j. du cycle	1 cycle	Résultat exprimé en coefficient K (% - min) I : 14° j = 1,944 ; 24° j = 1,975 II : 14° j = 1,894 ; 24° j = 1,996 III : 14° j = 1,942 ; 24° j = 1,973

INFLUENCE DES CONTRACEPTIFS SUR LE METABOLISME DES GLUCIDES

Ce chapitre est divisé en :

1°) Influence des progestatifs.
2°) Influence des oestrogènes.
3°) Influence du type de produit.
4°) Influence de la méthode.
5°) Influence de la dose et de la durée.

1°) Influence des progestatifs. Voir tableau 15

BENJAMIN et CASPERS (6) étudient l'effet de 250 mg/j de progestérone chez 18 prédiabétiques. Le traitement dure 5 jours. Chez 10 femmes, les HGPO sont trouvées améliorées après traitement.

BECK (5) étudie l'effet de 0,5 mg d'acétate de chlormadinone par jour chez 8 femmes normales et 16 prédiabétiques. Le traitement dure 6 mois, les HGPO sont faites avant traitement puis successivement après 2 semaines, 2 mois et demi et 5 mois et demi de traitement. Seules 2 HGPO sont modifiées après 5 mois et demi de traitement et parmi le groupe des prédiabétiques. BECK en conclut que la chlormodinone n'altère pas le métabolisme des glucides.

Dans une seconde expérience, il compare les glycémies et les insulinémies obtenues après 2 mois et demi de traitement avec la chlormodinone avec celles d'un groupe de femmes traitées avec des contraceptifs conventionnels. Le traitement dure 3 mois. Les femmes traitées se divisent en 6 normales et 10 prédiabétiques. 7 femmes reçoivent un traitement de type séquentiel (0,08 mg de mestranol pendant 15 jours, puis 0,08 mg de mestranol et 2 mg d'acétate de chlormodinone pendant 5 jours.

7 femmes reçoivent un traitement de type combiné (0,1 mg de mestranol et 1 mg de diacétate d'éthynodiol).

2 femmes reçoivent un traitement de type combiné (mestranol 0,075 mg et 5 mg de Noréthynodrel).

BECK conclut à la supériorité du traitement avec la chlormodinone. En effet, il trouve les résultats suivants :

. Les glycémies (voir tableau 16) des prédiabétiques traitées à la chlormodinone sont inférieures à celles des prédiabétiques traitées aux contraceptifs conventionnels mais la différence n'est pas considérée comme significative.

Les glycémies des femmes saines sont inchangées, quel que soit le type de traitement.

. Les insulinémies (voir tableau 17) sont peu modifiées après le traitement avec la chlormodinone. Par contre, elles sont très élevées avec les contraceptifs conventionnels surtout chez les prédiabétiques.

GOLDMAN (35) étudie l'effet de 0,35 mg de diacétate d'éthynodiol pendant 3 mois chez 26 femmes saines. Les explorations sont faites par un test à l'arginine avant et après 3 mois de traitement. Aucune différence significative n'est trouvée entre les glycémies et les insulinémies d'avant et après le traitement (voir Tableaux 18 et 19).

Dans un second article GOLDMAN (29) étudie 3 groupes de femmes : le premier comprend 32 femmes dont 8 prédiabétiques, et reçoit 100 mg (I.M.) par jour de progestérone pendant 5 jours, le second groupe comprend 22 femmes dont 5 prédiabétiques et reçoit 150 mg de médroxyprogestérone(en intra-musculaire) par semaine pendant 3 semaines.

Dans ces 2 groupes les HGIV sont faites avant et après le traitement puis 1 mois après l'arrêt du traitement.

Le troisième groupe comprend 26 femmes dont 8 prédiabétiques et sert de groupe témoin, ne recevant aucun traitement.

Les résultats sont exprimés en coefficient K d'assimilation du glucose (voir tableau 20) : aucune différence significative n'est trouvée entre les valeurs d'avant et après le traitement, ni avec celles du groupe témoin.

GOLDMAN conclut que la progestérone n'exerce pas d'action sur la tolérance au glucose.

Dans un troisième article, GOLDMAN (33) étudie l'effet de 0,35 mg de diacétate d'éthynodiol pendant 3 mois chez 32 femmes présumées prédiabétiques (antécédents familiaux de diabète, gros enfants à la naissance, enfants morts-nés, hydramnios et chez 12 femmes dont le prédiabète avait été établi par une HGIV dont le coefficient K était inférieur ou égal à 1,14.

Dans les 2 groupes, une HGIV est faite avant et après le traitement, puis de nouveau 3 mois après l'arrêt du traitement.

On constate que pendant le traitement les glycémies sont élevées de manière significative mais retournent à la normale à l'arrêt du traitement. Le coefficient K d'assimilation du glucose demeure inchangé dans les 2 groupes même pendant le traitement (voir tableau 21).

GOLDMAN conclut que les progestatifs à faible dose n'entrainent pas de diminution de la tolérance au glucose.

LARSSOU-COHN (46) étudie un premier groupe de 19 femmes traitées avec 0,5 mg/j de noréthindrone et un second groupe de 18 femmes traitées avec 0,5 mg/j de chlormodinone. Le traitement dure 1 an. L'exploration est faite par HGIV au 17ème jour du cycle avant traitement puis au 1er, 2ème, 12ème mois du traitement. Aucune différence significative n'est relevée entre les insulinémies d'avant et après le traitement.

Il en conclut que les progestagènes, employés à faible dose n'ont pas d'effet sur la tolérance au glucose.

- Par contre SHREIBMAN (69) qui étudie l'effet d'une seule injection intra-musculaire de 250 mg de progestérone, chez un groupe de femmes post-ménopausées dont 7 sont diabétiques trouve chez 5 femmes des HGPO altérées avec insulinémies inchangées.

- KHALKHOFF (45) compare l'effet de la progestérone (300 - 400 mg/jour pendant 6 jours) dans 3 groupes : chez 5 hommes normaux, chez 2 femmes castrées, et chez 10 femmes enceintes. L'exploration est faite par HGPO, épreuve au tolbutamide avec dosage des insulinémies et STH. Les insulinémies sont trouvées identiques dans les 3 groupes; il en conclut que la progestérone, comme la grossesse, entraine des réponses insuliniques augmentées aux stimuli diabétogènes.

- CASTRINI et coll. (12) étudie un premier groupe de 10 femmes en fin de grossesse ne recevant aucun traitement, et un second groupe de 5 hommes recevant 200 mg/j de progestérone pendant 5 jours.

Les réponses insuliniques sont trouvées 2 fois plus grandes en fin de grossesse que 6 semaines après la délivrance. Et de même, dans le groupe d'hommes, les répomses insuliniques sont trouvées 1,6 fois plus grandes après qu'avant le traitement. Il en conclut que l'effet de la progestérone sur l'insulinémie reproduit l'état de grossesse.

SPELLACY (82) étudie l'effet de la médroxyprogestérone chez 49 femmes après un traitement de 6 mois. Les explorations sont faites par HGPO avec dosage de l'insulinémie. Les glycémies et insulinémies sont trouvées plus élevées après traitement.

Il pense que le mécanisme d'action de la médroxyprogestérone sur le métabolisme hydro-carboné est relié à l'action glucocorticoïde de ce produit. En effet GLENN (27) a noté que la médroxyprogestérone entraine une atrophie de la surrénale chez les rats.

SPELLACY et coll., ayant comparé dans plusieurs publications les modifications du métabolisme glucidique sous contraceptifs combinés ou séquentiels, concluent que cette dernière formule provoque moins fréquemment des altérations du métabolisme hydrocarboné, ce qui semble confirmer que les progestatifs jouent un rôle dans les altérations de celui-ci.

GERBSBERG (26) étudie l'effet de la médroxyprogestérone (150 mg/mois pendant 2 mois ou 150 mg tous les 3 mois pendant 1 an) chez 8 femmes diabétiques, et 4 prédiabétiques. L'exploration faite par HGPO avec dosage des insulinémies montre que chez les prédiabétiques, l'insulinémie augmente les 2 premiers mois puis retourne à la normale alors que la tolérance au glucose se détériore.

Chez les diabétiques, la tolérance se détériore immédiatement et gravement.

TABLEAU 15 - TRAVAUX COMPARANT L'INFLUENCE DES PROGESTATIFS

Références	Année	Type de drogues	Doses	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
BENJAMIN & CASPERS (6)	1966	Progestérone	250 mg/j	18 préD.	HGPO avant et après trait.	5 jours	chez 10 F : HGPO améliorées
BECK (5)	1970	Chlormadinone	0,5 mg/j	1°) 8 F. saines 2°) 16 préD.	HGPO avant traitement après 2 sem. 2,5 mois 5,5 mois	6 mois	2 HGPO modifiées chez les préD.
GOLDMAN (35)	1971	Diacétate d'éthynodiol	0,35 mg/j	26 F saines	HGIV arginine avant et après traitement	3 mois	pas de différences significatives entre lœ insulinémies et les glycémies d'avant et après le trait.
GOLDMAN (29)	1968	A)Progestérone B)Medroxy - Progestérone C)Non traité (témoin)	A) 100 mg/j B) 150 mg/ sem.	A) 32 F dont 8 préD B) 22 F dont 5 préD C) 26 F dont 8 préD	HGIV avant traitement puis après trait. puis 1 mois après l'arrêt du traitement	A) 5 j. B) 3 sem.	pas de différences significatives entre les valeurs du coefficient K avant et après le traitement
GOLDMAN (33)	1970	Diacétate d'éthynodiol	0,35 mg/j	1°) 32 F présumées préD 2°) 2 F préD	HGIV avant et après traitement et 3 mois après l'arrêt du traitement	3 mois	pas de différences significatives entre les valeurs des glycémies et du coefficient K avant le trait. et après le trait.
LARSSON COHN (46)	1969	A)Norethindrone B)Chlormadinone	0,5 mg/j 0,5 mg/j	A) 19 F saines B) 18 F saines	HGIV avant traitement puis 1er, 2°, 12° mois de traitement	12 mois	pas de différences entre les glycémies et les insulinémies, avant et après le traitement

TABLEAU 15 (suite) - TRAVAUX COMPARANT L'INFLUENCE DES PROGESTATIFS

Références	Année	Type de drogues	Doses	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
CASTRINI & coll. (12)	1969	I) pas de trait. II) Progestérone	200 mg/j	I) 10 F normales en fin de grossesse II) 5 hommes	HGPO I) en fin de grossesse et 6 sem. après délivrance II) avant et après trait.	5 j.	I) réponses insuliniques 2 fois plus grandes en fin de grossesse (388 µu/ml) que 6 semaines après la délivrance II) réponses insuliniques 1,6 fois plus élevées en fin de traitement (475) que avant le traitement
SCHREIBMAN	1968	Progestérone	250 mg. 1 seule fois	I) 7 D) post II) 4 N) ménop.	HGPO insulinémie (HGPO faite avant et après trait.	1 j.	chez 5 femmes (64 %) HGPO altérées, insulinémies inchangées
RHALKHOFF (45)	1970	Progestérone	300 & 400 mg/j	I) 5 hommes normaux II) 2 F castrées III) 10 F enceintes	HGPO avant et après trait. Tolbutamide IV Insulinémies STH	6 j.	HGPO et insulinémies identiques dans les 3 groupes
SPELLACY (82)	1970	Médroxyprogestérone	400 mg pour 6mois	49 F : 40 Norm. 7 préD. 2 D.	HGPO avant et après trait. glycémies insulinémies STH	6 mois	Les insulinémies sont plus élevées après traitement. . chez 42 F, augmentation des glycémies à jeun (85,7 %). . chez 7 F, diminution . STH non modifié
GERSHBERG (26)	1969	Médroxyprogestérone	150 mg/ mois 150 mg/ 3 mois	4 préD. 8 D.	HGPO insulinémies	de 2 à 12 mois	1°) chez les préD augmentation de l'insuline les 2 premiers mois puis retour à la normale mais glycémies élevées. 2°) chez les D., altération immédiate des HGPO et des insulinémies

Comparaison des glycémies et insulinémies dans 3 groupes de femmes (non traité, traité avec de l'acétate de chlormadinone, traité avec des oestro-progestatifs conventionnels).
Traitement de 2 mois et demi. Exploration faite par HGPO.

D'après BECK (5)

TABLEAU 16

Temps en minutes	0'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	
Témoins	94,8 (2,3)	130,0 (5,5)	120,8 (5,9)	116,4 (6,8)	108,0 (6,2)	81,7 (5,5)	78,4 (4,6)	
O.C. conventionnels	100,9 (3,2)	151,4 (9,3)	135,5 (13,4)	124,2 (13,4)	11[illegible],4 (8,2)	103,1 (6,9)	93,2 (7,5)	10 pré
Chlormadinone	94,4 (2,4)	139,7 (8,5)	121,7 (10,0)	114,9 (10,7)	109,0 (10,1)	92,3 (6,2)	91,4 (7,4)	
Témoins	92,7 (4,5)	117,5 (8,7)	93,7 (16,0)	93,5 (5,4)	88,2 (4,5)	84,2 (8,2)	90,5 (5,8)	
O.C. conventionnels	95,7 (3,1)	129,2 (7,6)	107,0 (10,6)	99,0 (10,0)	102,3 (7,0)	93,3 (8,4)	77,0 (5,4)	6 non D
Chlormadinone	93,3 (3,5)	126,7 (10,0)	101,8 (8,6)	94,5 (5,4)	88,8 (7,7)	89,3 (7,5)	88,8 (3,2)	

Glycémies en mg/100 ml

TABLEAU 17

Σ I 240 (µU-min)

	10 préD		10 non D	
	Moyenne	△	Moyenne	△
Témoins	9,904	-	5,058	-
Conventionnels	17,676	+ 7,772	12,260	+ 7,203
Chlormadinone	15,696	+ 5,792	12,849	+ 7,792

Insulinémies en µU-min

$\{\Sigma$ I240 = Σ I à la 240ème minute $\}$

N.B. - Chaque femme fut traitée pendant 3 mois avec 0,5 mg/j d'acétate de chlormadinone, puis après 2 mois sans aucun traitement, un nouveau traitement de 3 mois fut entrepris avec des oestro-progestatifs conventionnels.

TABLEAU 18 : Glycémies au cours d'un test à l'arginine, avant et après 3 mois de traitement avec 0,35 mg/j d'éthynodiol diacétate.

D'après GOLDMAN (35)

	0'	30'	60'	90'	120'
Avant Tt	83,9	109,8	97,3	83,3	91,4
Après Tt	88,3	106,5	99,6	80,2	93,8

Les glycémies sont en mg/100 ml

TABLEAU 19 : Insulinémies au cours d'un test à l'arginine avant et après 3 mois de traitement avec 0,35 mg/j d'éthynodiol diacétate.

D'après GOLDMAN (35)

	0'	30'	60'	90'	120'
Avant Tt	22,7	106,1	38,9	21,1	21,0
Après Tt	25,2	115,6	32,6	21,6	21,8

Les insulinémies sont en µU/ml

TABLEAU 20

Résultats d'HGIV chez des femmes traitées à la progestérone ou à la médroxyprogestérone et dans un groupe de contrôle non traité.

D'après GOLDMAN (29)

Groupes	N° de femmes	Coefficient k	Moyenne (%/min.)	
Progestérone	32	k1	1,87	Groupe I
Progestérone	32	k2	1,85	
Progestérone	32	k3	1,94	
PréD.	8	d1	0,017	
Non-D.	24	d2	0,029	
Médroxy-Proges-térone	22	k1	1,85	Groupe II
Médroxy-Proges-térone	22	k2	1,80	
Médroxy-Proges-térone	22	k3	1,84	
PréD.	5	d1	0,094	
Non-D.	17	d2	0,035	
Contrôle	26	k1	1,94	Groupe III
Contrôle	26	k2	1,91	
PréD.	8	d3	0,150	
Non-D.	18	d4	0,029	

k1 : avant traitement

k2 : pendant traitement

k3 : après traitement

d1 : (k1 - k2) : différence moyenne chez les prédiabétiques.

d2 : (k1 - k2) : différence moyenne chez les non diabétiques.

d3 : (k1 - k2) : différence moyenne chez les préD. du groupe de contrôle.

d4 : (k1 - k2) : différence moyenne chez les non D. du groupe de contrôle.

TABLEAU 21

	Glycémies à jeun (mg/100 ml)			HGIV (coefficient K)		
	avant Tt	pendant Tt	après Tt	avant Tt	après Tt	
Valeur moyenne	89,6	94,1	88,2	1,94	1,89	Groupe I
± DS	± 8,0	± 11,0	± 9,4	± 0,27	± 0,34	
Valeur moyenne	95,9	105,9	94,5	1,02	1,08	Groupe II
± DS	± 9,8	± 14,8	± 10,8	± 0,08	± 0,14	

Groupe I : 32 femmes présumées prédiabétiques

Groupe II : 12 femmes dont le prédiabète est établi.

D'après GOLDMAN (33)

2°) Influence des Oestrogènes

1° - Traitement de femmes diabétiques par les oestrogènes

- MARCUS (51) constate une amélioration du diabète chez 7 femmes diabétiques post-ménopausées traitées aux oestrogènes (6.000 unités - rats de PROGYNON B : 2 intra-musculaires par semaine pendant 3 mois). Ces femmes étaient auparavant traitées avec de l'insuline, la dose nécessaire n'ayant pas varié depuis au moins 6 mois.

Au cours du traitement par les oestrogènes, les glycémies et les glycosuries sont relevées chaque semaine.

MARCUS obtient les résultats suivants :

a) aucune femme ne nécessite une augmentation de sa dose d'insuline, ceci jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement oestrogénique.

b) par contre chez 4 femmes, on a pu baisser la dose quotidienne d'insuline de 25 à 50 %.

c) la glycémie diminue chez 6 femmes : à la fin de la 4ème semaine pour 5 femmes, et à la 7ème semaine, pour 1 femme.

- GERSBERG (24) constate également une amélioration du diabète chez des femmes diabétiques traitées avec 0,75 mg de mestranol pendant 2 mois. L'exploration est faite par HGPO. Il constate qu'après 1 mois de traitement, les glycémies à la 1ère et à la 2ème heure ont diminué respectivement de 19 mg/100 ml et 25 mg/100 ml. Après 2 mois de traitement, de 40 mg/100 ml à la 1ère heure et 35 mg/100 ml à la 2ème heure.

2° - Chez les femmes saines - Tableau 22

Beaucoup d'auteurs incriminent particulièrement le mestranol.

Ainsi DI PAOLA (18) qui étudie les PGTT de 4 groupes de femmes. Le 1er groupe de 88 femmes reçoit du mestranol à la dose de 20, 40, 80 γ seul ou associé avec 2 mg de chlormadinone (en traitement de type séquentiel). Le second groupe de 27 femmes reçoit 5 mg/j de Norethistérone. Le troisième groupe de 15 femmes reçoit 80 γ de mestranol associé à 5 mg de norethistérone. Le 4ème groupe de 27 femmes reçoit 3 à 5 mg de norethistérone associé à 50 γ d'éthinyl-oestradiol. Le traitement dure de 3 à 7 mois. Les épreuves sont faites avant traitement puis au 1er, 3ème, 5ème, 9ème, 12ème mois.

Les résultats montrent que seuls les 2 groupes recevant du mestranol (I et III) ont un pourcentage significatif de PGTT anormales. 50,5 % et 66,7 % respectivement pour les groupes I et II contre 8,7 % et 11,1 % pour les groupes II et III.

De même dans un second travail, DI PAOLA (19) rend responsable le mestranol. 4 groupes de femmes sont étudiées, pendant 30 mois, au moyen d'HGPO et de PGTT faites avant le traitement puis tous les 3 mois. Le 1er groupe de 125 femmes reçoit 40 et 80 γ/j de mestranol. Le second groupe de 52 femmes reçoit 50 et 100 γ/j d'éthinyl-oestradiol. Le troisième groupe de 36 femmes reçoit 25, 50 ou 75 γ/j de 1-3-OH éthinyl-oestradiol diacétate. Le quatrième groupe de 30 femmes reçoit 5 mg/j de Norethistérone.

Les résultats montrent que seul le mestranol donne un pourcentage significatif d'anomalies surtout au cours des 1er et 3ème mois. Les épreuves se normalisent après 9 mois et restent normales pendant les 30 mois d'observation (voir tableaux 23 - 24 - 25 - 26 - 27).

De même KHALKHOFF (44) qui étudie 3 groupes de femmes. Les 2 premiers groupes ne reçoivent aucun traitement et servent de groupes-témoins. Le 3ème groupe reçoit 0,1 mg/j de mestranol pendant 9 mois. Chaque groupe comprend 10 femmes (qui sont prédiabétiques pour le 2ème groupe témoins).

Pendant le traitement, les PGTT sont trouvés de type diabétique dans les groupes II et III; à l'arrêt du traitement, les PGTT reviennent à la normale dans le groupe III.

Par contre HALLING (36) conclut que le mestranol seul n'est pas responsable des anomalies du métabolisme glucidique. Il étudie un groupe de 15 femmes qui reçoivent 2 mg de diacétate d'éthynodiol associé à 0,1 mg de mestranol, pendant 3 à 48 mois. Cependant chez les femmes qui au bout d'un cycle ont une glycémie à 2 h supérieure à 140 mg %, il remplace cette association, soit par du mestranol seul, (à la dose de 0,1 mg/j) soit par aucun traitement.

Il obtient 6 HGPO (40 %) perturbées au bout de 10 à 40 cycles mais qui reviennent à la normale à l'arrêt du traitement. Et il constate que les 3 femmes qui avaient des glycémies anormales à 2 h, quand elles étaient traitées par une association oestro-progestative, ont des glycémies normales à 2 h, quand elles reçoivent du mestranol seul (voir tableau 28).

BUCHLER (10) étudie 4 groupes de femmes recevant soit 3 mg/j de diéthylstilboestrol, soit 5 mg/j de diéthylstilboestrol, soit 5 mg/j de norethynodrel et mestranol. L'exploration est faite avant et après 1 mois de traitement par HGPO et HPIV.

Il conclut que le diéthylstilboestrol seul, aussi bien que l'association Norethynodrel et mestranol peut produire des anomalies du métabolisme glucidique.

GOLDMAN (31) étudie un premier groupe de 65 femmes post-partum dont 25 reçoivent 15 mg/j de diéthylstilboestrol pendant 10 jours et 40 servent de témoins, ne recevant aucun traitement.

Le second groupe comprend 62 femmes ménopausées dont 30 reçoivent 1,25 mg/j de Premarin et 32 servant de témoins ne reçoivent rien. Le traitement dure 3 mois.

(Le Premarin est un ensemble d'oestrogènes obtenus à partir d'urines de juments enceintes).

Des HGPV sont faites avant et après traitement avec calcul du coefficient K d'assimilation du glucose.

Les coefficients K sont trouvés améliorés pendant le traitement dans les 2 groupes traités, et inchangés dans les groupes témoins (Tableaux 29 et 30).

TABLEAU 22 - TRAVAUX PORTANT SUR L'INFLUENCE DES OESTROGENES

Références	Année	Type d'oest.	Doses	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
BUCHLER (10)	1966	I) Diéthylstilboestrol II) Diéthylstilboestrol III) Norethynodrel + Mestranol	3 mg/j 5 mg/j 5 mg/j	I) 4 F II) 5 F ménopausées III) 5 F ménopausées	I) HGPO et CGTT avant et après traitement II) et III) HGPO et HGIV avant et après trait.	1 mois	avant trait. / après trait. I) 0 HGPO anorm. / 3 HGPO anorm. 3 CGTT anorm. / restent anorm. II) 2 HGPO norm. / diabétique très aggravée 1 HGPO D. / améliorée 1 HGPO D. / restent norm. 4 HGIV norm. III) 2 HGPO norm. / diabétiques aggravée 2 diabétiques / reste norm. 1 HGPO norm. / restent norm. 4 HGIV norm.
DI PAOLA (9)	1970	I) Mestranol seul ou avec chlormadinone II) E.O. III) 1-3 OH E.O diacétate IV) Norethistérone	40 et 80 γ C=2 mg 50,100 γ 25,50, 75,100 γ 5 mg	I) 125 F II) 52 F III) 36 F IV) 30 F	HGPO avant trait. puis tous les 3 mois PGTT	30 mois	- Le mestranol seul donne des anomalies - Les épreuves anormales les 3 premiers mois se normalisent après 9 mois et restent normales pendant les 30 mois d'observation
HALLING (36)	1967	Diacétate d'éthynodiol + Mestranol	2 mg 0,1mg	15 F dont 4 préd.	HGPO chaque mois puis à l'arrêt du traitement	3 à 48 mois	6 HGPO (40 %) sont perturbées, après 10 à 40 cycles, mais redeviennent normales à l'arrêt du traitement. 9 HGPO restent normales

TABLEAU 22 (suite) - TRAVAUX PORTANT SUR L'INFLUENCE DES OESTROGENES

Références	Année	Type d'oest.	Doses	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
DI PAOLA (18)	1968	I) Mestranol (M) seul ou avec chlormadinone (Chl) II) Norethistérone (N) III) N + M IV) N + Ethynyl-estradiol	I)20,40 (I) 80 γ ou 80 γ + 2 mg Chl II) 5mg/j III) M = 80 γ N = 5 mg IV) N = 3 à 5 mg E.O= 50 γ	88 dont 5 castrées II) 27 F III) 19 F IV) 27 F dont 5 castrées	PGTT avant trait.puis au 1er, 3ème, 5ème, 9ème, 12ème mois	3 à 7 mois	I) PGTT anormale dans 50,5 % des cas II) PGTT anormale dans 8,7 % des cas III) PGTT anormale dans 66,7 % des cas IV) PGTT anormale dans 11,1 % des cas
GOLDMAN (31)	1969	I) Diéthylstilboestrol II) Contrôle III) Prémarin IV) Contrôle	15 mg/j	I) 25 post-partum dont 9 préD. II) 40 post-partum dont 8 préD. III) 30 post-ménop. dont 10 préD. IV) 32 post-ménop. dont 7 préD.	HGIV : I-II) avant trait,après 10j, après 3 mois d'arrêt III-IV) avant trait. après 3 m. après 3 m. d'arrêt	I-II) 10 jours III-IV) 3 mois	I et III) coefficient K amélioré après le traitement puis retournant à sa valeur normale 3 mois après l'arrêt du traitement II et IV) coefficient K inchangé
KHALKHOFF (44)	1968	Mestranol pour le Groupe III	0,1 mg/j	I) 10 F témoins II) 10 F préD. III) 10 F traitées	HGPO PGTT pendant le traitement et 2 mois après l'arrêt du trait.	9 mois	Pendant traitement : PGTT de type D. chez II et III. A l'arrêt du trait. : PGTT normaux chez III - insuline élevée chez III.

T A B L E A U 23

	Nb de cas	PGTT normale	PGTT anormale	% PGTT normale	DS
Avant traitement	125	117	8	6,4	± 2,19
1er et 3ème mois	86	37	49	56,9	± 5,34
6ème mois	27	17	10	37	± 9,29
9ème mois	22	18	4	18,1	± 8,10
12ème et 15ème mois	34	32	2	5,8	± 4,01
18ème et 21ème mois	32	31	1	3,1	± 3,06
24ème, 27ème et 30ème mois	30	29	1	3,3	± 3,26

PGTT du Groupe I : patientes prenant 40 à 80 γ de Mestranol par jour

D'après DI PAOLA (19)

TABLEAU 24

PGTT du Groupe II : patientes traitées avec 5 mg/jour d'acétate de norethistérone

	Nb de cas	PGTT normal	anormal	% anormal	S.E
Avant traitement	22	21	1	4,5	± 4,42
1er mois	11	10	1	9	± 8,63
3ème mois	16	15	1	6,2	± 6,03
6ème mois	10	10	0		

TABLEAU 25

PGTT du Groupe III : patientes traitées avec 50 et 100 γ/jour d'éthinyl-oestradiol

	Nb de cas	PGTT normale	anormale	% anormal	S.E
Avant traitement	48	45	3	6,2	± 3,48
1er et 3ème mois	26	24	2	7,6	± 5,20
6ème et 9ème mois	23	22	1	4,3	± 4,23
12ème, 15ème, 18ème et 24ème mois	13	12	1	7,2	± 7,17

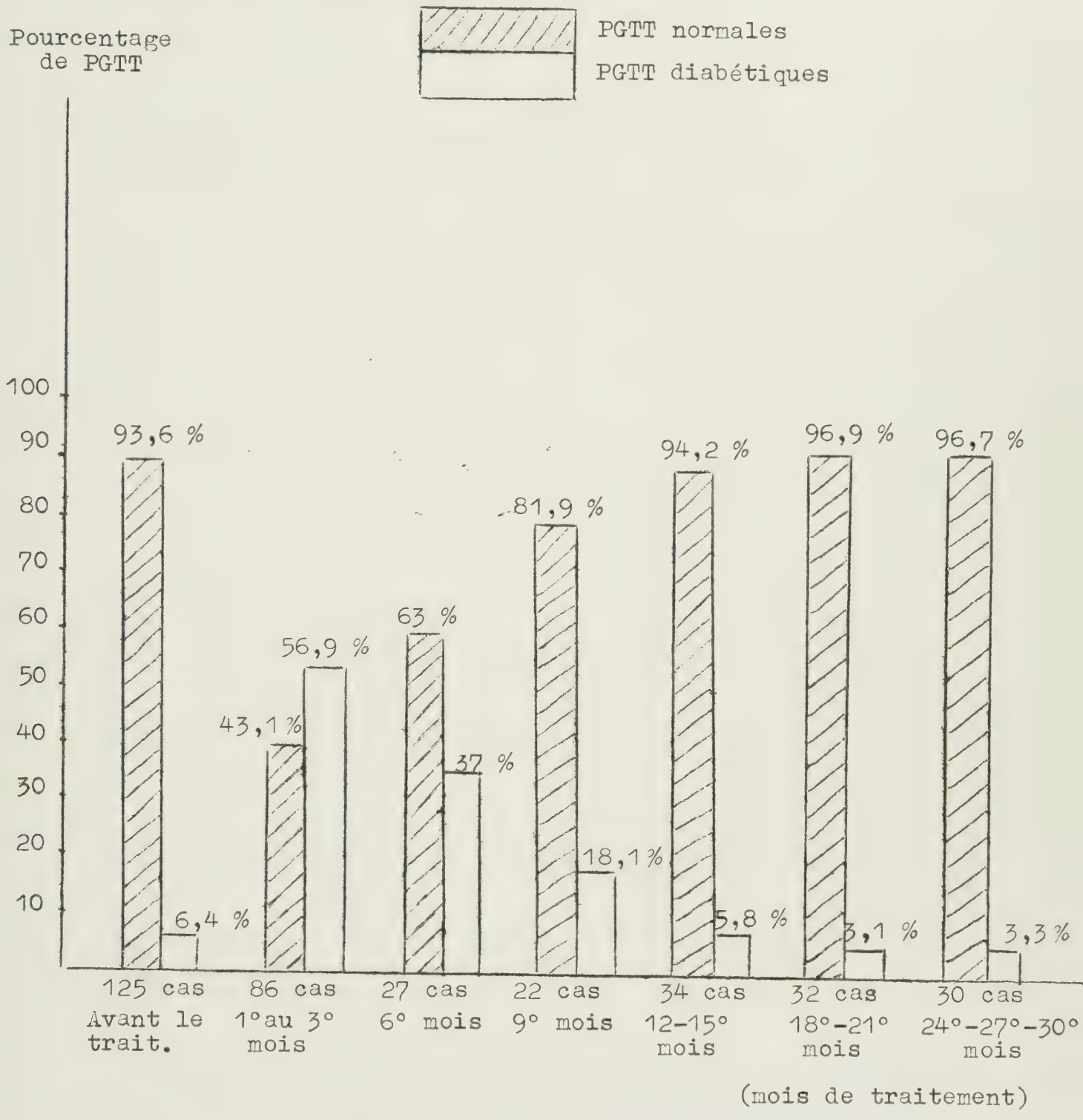
TABLEAU 26

PGTT du Groupe IV : patientes traitées avec 25, 50, 75 et 100 γ/jour de 1-3 diacétate - 6 - hydroxy éthinyl oestradiol

	Nb de cas	PGTT normal	anormal	% anormal	S.E
Avant traitement	36	33	3	8,3	± 4,59
1er mois	21	19	2	9,5	± 6,39
3ème et 6ème mois	19	16	3	15,7	± 8,34

D'après DI PAOLA (19)

TABLEAU 27 : D'APRES DI PAOLA (19)



Comparaison des pourcentages de réponses normales et anormales à des PGTT faites avant et pendant un traitement avec du mestranol pendant 1 à 30 mois.

T A B L E A U 28

Glycémies à 2 h. chez des patientes traitées avec du diacétate d'éthynodiol et du mestranol

D'après HALLING (36)

Patient	Age	Durée du trait. Nb de cycles	Glycémie (mg %) Diacétate d'Ethyno-diol Mestranol	Mestranol	Sans traitement
JC*	44	17	210	108	123
PK	42	19	165	89	-
MR	50	10	145	105	-
JW	32	25	163	-	66
MM	49	40 mois sans interruption	168	-	107
GG*	37	29	158	-	82
AE	34	20	100	-	-
KP	41	10	120	-	-
AC	37	29	108	-	-
HD	22	3	108	-	-
BN	34	43	92	-	-
DM*	24	48 mois sans interruption	104	-	-
FMcC	52	12	134	-	-
VB*	30	27	113	-	-
MK	27	3	80	-	-

* Patientes ayant des antécédents familiaux de diabète ou des gros enfants à la naissance (plus de 4,5 kg).

TABLEAU 29

Résultats d'HGIV chez des patientes post-partum recevant des oestrogènes et dans un groupe témoin.

D'après GOLDMAN (31)

Sujets Groupe	Coefficient K (% mn)			
	Nb	variable	moyenne	± DS
Post-partum	25	k1	1,94	± 0,2735
Post-partum	25	k2	1,48	± 0,3219
Post-partum	25	k2	1,97	± 0,3323
Pré-diabétiques	9	d1	0,53	± 0,4208
Non-diabétiques	16	d2	0,41	± 0,4489
Témoins	40	k1	1,94	± 0,3041
Témoins	40	k2	1,89	± 0,2737
Pré-diabétiques	8	d3	0,02	± 0,4062
Non-diabétiques	32	d4	0,06	± 0,3348

TABLEAU 30

Résultats d'HGIV chez des patientes ménopausées recevant des oestrogènes et dans un groupe témoin.

D'après GOLDMAN (31)

Sujets Groupe	Coefficient K (% mn)			
	Nb	variable	moyenne	± DS
Ménopausées	30	k1	1,74	± 0,2824
Ménopausées	30	k2	1,45	± 0,3370
Ménopausées	30	k3	1,68	± 0,2882
Pré-diabétiques	10	d1	0,46	± 0,3586
Non-diabétiques	20	d2	0,21	± 0,3670
Témoins	32	k1	1,72	± 0,3704
Témoins	32	k2	1,71	± 0,3561
Pré-diabétiques	7	d3	0,08	± 0,1543
Non-diabétiques	25	dn	0,01	± 0,2068

INFLUENCE DU TYPE DE CONTRACEPTIF UTILISE

1 - Les travaux étudiant l'association norethyrodrel et mestranol (voir tableau 31) ne permettent pas de conclure à une supériorité particulière de ce produit. Cependant DANOWSKI (15) dont l'étude a porté sur 48 mois et dont les résultats montrent une tolérance au glucose non modifiée pense que cette association oestro-progestative n'entrainant pas de modification de l'HGPO serait susceptible d'être meilleure.

2 - Les travaux concernant l'association Norethindrone et Mestranol (Tableau 32) sont trop peu nombreux pour permettre une conclusion.

3 - Les travaux étudiant l'association Mestranol et diacétate d'Ethynodiol (Tableau 33) ne permettent pas non plus de conclure que ce composé entraine moins de perturbations du métabolisme glucidique.

4 - Enfin, il est difficile de comparer les travaux concernant l'association acétate de chlormadinone et mestranol (Tableau 34) pour de nombreuses raisons : par exemple DI PAOLA (18) étudie à la fois des femmes pré et post-ménopausées. De plus, il utilise soit le mestranol seul, soit le mestranol associé à l'acétate de chlormadinone puis rassemble les résultats.

De manière générale, on note une augmentation des glycémies ((3), (18), (81), (63), (80), (84), (92)).

L'insulinémie est également trouvée augmentée par ((42), (3), (92), (80)).

SPELLACY (84) observe que parmi les femmes ayant une HGPO normale après la grossesse, 16,2 % sont devenues "frontières" après 6 mois de traitement. Tandis que parmi celles dont l'HGPO était "frontière" après la grossesse, 80 % se sont améliorées, et 20 % sont inchangées.

Il en conclut que l'association mestranol et acétate de chlormadinone peut avoir 2 actions sur le métabolisme des hydrates de carbone selon l'état antérieur du sujet traité. Il fait le rapprochement avec l'étude de HOUSSAY (37), où un traitement oestrogénique avait amélioré des rats diabétiques.

5 - Parmi les travaux comparant diverses associations oestro-progestatives (tableau 35) : DI PAOLA (18) conclut que ce sont les composés contenant le mestranol qui perturbent le plus le métabolisme glucidique.

JAVIER (42) observe que suivant le type de drogue utilisé, les perturbations du métabolisme glucidique se produisent à des intervalles différents après le début du traitement : au 2ème et au 4ème mois pour l'association : Norethynodrel et Mestranol; au 3ème mois pour l'association diacétate d'ethynodiol et mestranol; au 6ème mois pour l'association Mestranol et acétate de Chlormadinone. Mais il n'en tire pas de conclusion quant à la supériorité d'un des produits.

Enfin POSNER (61) étudie 3 groupes de femmes : l'un recevant du Norethynodrel et du mestranol, l'autre du mestranol et du diacétate d'ethynodiol; le troisième groupe sert de témoin (femmes utilisant le stérilet). Il conclut à la moindre nocivité de l'association mestranol et diacétate d'éthynodiol (voir tableau 42). En effet, comparant les coefficients k d'assimilation du glucose et les glycémies à jeun dans chaque groupe, il constate que pour le groupe témoin, il n'y a pas de différences significatives entre les valeurs de k avant et après traitement.

Pour le groupe traité avec du Norethynodrel et Mestranol, le coefficient k tend à diminuer de manière nette après le traitement. Les glycémies à jeun ne sont pas modifiées par le traitement.

Pour le groupe traité avec du diacétate d'éthynodiol et du mestranol, la différence entre les valeurs de k avant et après traitement n'est pas significative.

TABLEAU 31 - ETUDE DE L'ASSOCIATION : NORETHYNODREL (N) et MESTRANOL (M) (ENOVID)

Références	Année	Doses en mg/j	Nb et type de patients	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
WAYNE (93)	1963	15 à 50	8 F 1 H (PCE)	HGPO	8 à 300 j.	- 3 patients développent des HGPO de type diabétique - 6 ont une glycémie à 2 h. augmentée de 43 mg %
SPELLACY (72)	1966	10 N 0,15 M	25 F normales	HGIV avant et après traitement	1 mois	- augmentation des glycémies et insulinémies (Voir tableau 36)
PI-SUNYER (60)	1968	2,5 N 0,1 M	20 F normales	HGPO avant et après traitement	1 mois	- pas de différence significative entre les glycémies et les insulinémies d'avant et après le traitement (Voir tableau 37)
GOLDMAN (30)	1969	N = 5 M =0,075	31 F dont 8 préD. 40 F témoins	HGIV avant après trait. 3 mois après l'arrêt du trait.	3 mois	- altérations de 26 HGIV (83,9 %) du groupe traité (Voir tableau 38)
GOLDMAN (32)	1970	N = 2,5 et M = 0,1 chez 1 et 2	1) 12 F préD 2) 22 F saines 3) 26 F saines non traitées	HGIV avant et après traitement	3 mois	- HGIV pathologiques après traitement dans les groupes 1 et 2 (Voir tableau 39)
SPELLACY et coll. (73)	1967	N = 2,5 M = 0,1	32 F saines	HGIV avant et après traitement	6 mois	- glycémies inchangées après le traitement - insulinémies augmentées après le traitement

TABLEAU 31 (suite) - TRAVAUX PORTANT SUR L'ASSOCIATION NORETHYNODREL ET MESTRANOL

< 5 mg (0,075 M + 5 Norethynodrel)
< 10 mg (0,075 M + 10 Norethynodrel)

Références	Année	Doses	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
GERSHBERG (25)	1964	5	59 F	HGPO après 3 mois et 38 mois de trait.	38 mois	Glycémies augmentées
SPELLACY (71)	1965	10	25 F	HGIV avant et après trait.	1 mois	Glycémies et insulinémies augmentées (Voir tableau 40)
BUCHLER et WARREN (10)	1966	5 mg	5 F	HGPO avant et après 1 mois de traitement	1 mois	3 HGPO perturbée
DANOWSKI (15)	1968	A) 10 B) 5 C) 2,5	A) 1 F B) 7 F C) 9 F	HGPO avant et après le traitement	5 à 48 mois	Pas de différence significative entre les glycémies avant et après trait.
SPELLACY (76)	1968	5 mg	93 F normales	HGIV avant et après trait.	12 mois	Augmentation des glycémies d'environ 6,6 % Augmentation des insulinémies plus marquée d'environ 35 % (Voir tableau 41)

TABLEAU 32 - TRAVAUX SUR L'ASSOCIATION NORETHINDRONE ET MESTRANOL

Références	Année	Type de drogues	Nb et Type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
ROSENFELD (68)	1969	Norethindrone : 1 mg et Mestranol : 0,05 mg	14 F saines	HGPO et HGIV avant et après traitement	3 mois	- Glycémies augmentées après traitement - Insulinémies augmentées après traitement (passant de 4,6 pU/ml à 8,2 pU/ml)
SZABO (86)	1970	A) Norethindrone : 1 mg Mestranol : 0,05 mg B) Sterilet	A) 5 F préD B) 10 F préD	HGPO avant et après traitement	6 mois	- HGPO perturbées chez les 5 patientes • au 3ème mois pour 3 F • au 5ème et 6ème mois pour 2 F

TABLEAU 33 - ETUDE DE L'ASSOCIATION : MESTRANOL ET DIACETATE D'ETHYNODIOL

a : 0,1 mg mestranol + 2,0 mg de diacétate d'éthynodiol)
b : 0,1 mg mestranol + 1,0 mg de diacétate d'éthynodiol) Traitement combiné

c : 0,1 mg mestranol + 0,5 mg de diacétate d'éthynodiol)
d : 0,1 mg mestranol + 0,5 mg de diacétate d'éthynodiol) Traitement séquentiel

Références	Année	Drogues	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
HALLING (36)	1967	a	15 F dont 4 préD	HGPO chaque mois puis à l'arrêt du traitement	3 à 48 mois	6 HGPO (40 %) sont anormales mais reviennent à la normale à l'arrêt du traitement 9 HGPO demeurent inchangés.
SPELLACY (80)	1970	b	19 F	HGPO	72 mois	10,5 % HGPO deviennent anormales 26,3 % HGPO deviennent frontières
BECK et WELLS (3)	1968	b	12 F dont 6 F préD	HGPO faites avant à 2 semaines à 2,5 mois à 5,5 mois	6 mois	- toutes les HGPO deviennent pathologiques chez les préD - 3 F saines ont une HGPO pathologique
BECK et WELLS (1)	1968	b	24 F dont 11 préD	HGPO PGTT à 2 semaines 1,5 mois 2,5 mois	1,5 à 2,5 mois	1°) HGPO pathol. chez 5 préD et 0 F saines. 2°) insulinémies augmentées chez les F saines et d'autant plus que la durée du traitement augmente, pas d'augmentation chez les F.saines
BESCH (7)	1965	a	50 F	HGPO en fin de traitement	8 à 36 mois	- 25 % de glycémies élevées

TABLEAU 33 (suite) - ETUDE DE L'ASSOCIATION MESTRANOL + DIACETATE D'ETHYNODIOL

Références	Année	Drogues	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
SPELLACY (83)	1971	b	I) 120 F avec HGPO normale II) 25 F avec HGPO frontière III) 3 F avec HGPO pathologique	HGPO avant et après le traitement	6 mois	I) 67,5 % d'HGPO restent normales, 28,3 % deviennent frontière, 4,2 % deviennent pathologiques II) 28 % deviennent normales, 56 % restent frontière, 16 % deviennent pathologiques III) 2 HGPO s'améliorent. La 3ème reste inchangée
VELA et YEN (90)	1969	b	12 F saines	HGIV à l'arginine avant et après le traitement	2 mois	- glycémies inchangées - augmentation de l'insulinémie et de la STH
POULSEN (61 bis)	1966	b	1 F diabétique	glycosurie	-	augmentation de la glycosurie et des besoins en insuline
WYNN et DOAR (94)	1966	b	105 F 78 témoins 15 % de préD dans chaque groupe	HGPO et HGIV après traitement	3 mois	15 % d'HGPO anormales 18 % d'HGIV anormales

TABLEAU 34 - ETUDE DE L'ASSOCIATION MESTRANOL ET ACETATE DE CHLORMADINONE

Références	Année	Drogues	Nb de femmes	Durée du trait. en mois	Epreuves utilisées	Glycémies	Insulinémies	
BOTTERMANN (8)	1967	a	10	3	HGIV avant et après trait.	inchangées	inchangées	
DI PAOLA (18)	1968	b	124	1-9	CGTT avant et après trait.	53 % anormales	-	
JAVIER (42)	1968	c	9	2,5-13	HGPO avant et CGTT après trait.	augmentées	augmentées	
SPELLACY (81)	1970	b	43	72	HGPO après trait.	3,2 % anormale 22,6 % frontière	-	
BECK et WELLS (3)	1969	b	14	0,5-5,5	HGPO avant et après trait.	augmentées	augmentées	
WALDHAUSL (92)	1969	b	10	1	HGIV avant et après trait.	augmentées	augmentées	
SPELLACY (78)	1969	b	28	12	HGIV avant et après trait.	inchangées	inchangées	voir tableaux 43 et 44
SPELLACY (80)	1970	b	45	72	HGPO après trait.	24,5 % augmentées	augmentées	
SPELLACY (84)	1971	d	91	6	HGPO avant et après trait.	augmentées	-	
MOSES (56)	1970	d	26	24	HGPO avant et après trait.	diminuées	-	
RICE-WRAY (63)	1970	a	80	12	HGPO après trait.	augmentées	-	

Traitement combiné : a : Mestranol 0,1 mg + Chlormadinone 3 mg.

Traitement séquentiel (b : Mestranol 0,08 mg et Chlormadinone 2 mg.
(c : Mestranol 0,80 mg + Chlormadinone 2 mg.
(d : Mestranol 0,1 mg et Chlormadinone 1,5 mg.

TABLEAU 35 - TRAVAUX COMPARANT DIVERSES ASSOCIATIONS

Références	Année	Type de drogues	Doses	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du trait.	Résultats
DI PAOLA (18)	1968	I) Mestranol (M) seul ou avec chlormadinone (C) II) Norethistérone (N) III) N + M IV) N + E.O. Ethinyl-oestradiol	M = 20, 40, I) 80 γ ou M = 80 γ + C = 2 mg II) N = 5 mg III) M = 80 γ N = 5 mg IV) N = 3 à 5 mg E.O=50 γ	I) 24 F dont 5 castrées II) 27 F III) 19 F IV) 27 F dont 5 castrées	PGTT avant trait. puis au 1er, 3°, 9°, 12°mois	3 à 7 mois	I) PGTT anormale dans 50,5 % des cas II) PGTT anormale dans 8,7 % des cas III) PGTT anormale dans 66,7 % des cas IV) PGTT anormale dans 11,1% des cas
JAVIER (42)	1968	I) Norethynodrel et Mestranol II) 1 - Norethynodrel et Mestranol 2 - Ethynodiol diac. et Mestranol 3 - Mestranol et Chlormadinone	N = 5 mg M = 0,75 mg N = 5 mg M = 0,75mg E = 1 mg M = 0,1 mg M = 0,80mg C = 2 mg	I) 23 F II) 20 F - 3 F - 8 F	HGPO avant et pendant le traitement CGTT	12 mois	I) 13 F (57 %) ont une glycémie à 2 h. supérieure à la normale pendant l'HGPO. 11 F (85 %) ont une CGTT perturbée, 8 ont une glycosurie importante pendant le test. II) Date d'apparition des anomalies : • Norethynodrel + Mestranol : 2°, 4° mois • Chlormadinone + Mestranol : 6° mois • Ethynodiol + Mestranol : 3° mois
BOTTERMANN (8)		I) Lynestrenol + Mestranol II) Chlormadinone + Mestranol	L = 2,5mg M = 0,075 Chl =3 mg M = 0,1 mg	8 F 10 F	HGIV avant et après le trait.	3 mois	glycémies et insulinémies inchangées dans les 2 groupes

TABLEAU 35 (suite) - TRAVAUX COMPARANT DIVERSES ASSOCIATIONS

Références	Année	Type de drogues	Doses en mg/j	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du trait.	Résultats
POSNER (61)	1967	A) Noréthynodrel et Mestranol	N = 5 M = 0,075	A) 41 F dont 24 préD.	HGIV après 2 et 3 mois de trait. et 4°-5° mois	6 mois	B : pas de changement avant et après traitement HGIV plus perturbée chez A que B (Voir tableau 42)
		B) Stérilet		B) 7 préD.			
		C) Mestranol et diacétate d'éthynodiol	M = 0,1 E = 1,0	3) 12 F dont 5 préD.			
PETERSON (58)	1966	A) Mestranol et Norethynodrel	A) 10	A) 27 F	HGPO après traitement	3 mois	5 HGPO anormale (8 %) 8 HGPO frontière (13 %) 11 HGPO franchement pathologique démontrant un diabète chimique (18 %). Au total : 24 F (39 %) ont une tolérance au glucose diminuée.
		B) Mestranol et Norethynodrel	B) 5	B) 5 F			
		C) Norethindrone	C) ?	C) 1 F			
		D) Mestranol et diacétate d'éthynodiol	D) 1	D) 16 F			
		E) Mestranol et diacétate d'éthynodiol	E) 2	E) 12 F Au total : 61 F dont 18 préD.			

TABLEAU 36

Résultats d'une étude faite sur 25 F au moyen d'HGIV avant et après 1 mois de traitement avec 10 mg de Norethynodrel et 0,15 mg de Mestranol.

D'après SPELLACY (72)

Temps en minute	0'		15'		30'		60'		120'	
	tém.	trait.	tém.	trait.	tém.	trait.	tém.	trait.	tém.	trait.
Valeur moyenne	79,4	81,0	196,4	214,6	124,9	146,9	75,9	92,7	74,6	75,8
D.S.	8	7	33	40	38	42	23	28	8	8

Glycémies exprimées en mg/100 ml.

Temps en minute	0'		15'		30'		60'		120'	
	tém.	trait.	tém.	trait.	tém.	trait.	tém.	trait.	tém.	trait.
Valeur moyenne	18	25	52	76	39	52	25	29	16	23
D.S.	11	21	32	46	35	43	23	16	8	17

Insulinémies exprimées en µU/ml.

* tém. : témoin.
* trait.: traité.

TABLEAU 37

Glycémies et insulinémies avant et après 1 mois de traitement avec 2,5 mg de Norethynodrel et 0,1 mg Mestranol.

D'après PI - SUNYER (60)

Patientes	0	30'	60'	120'	
Témoins	86	118	102	92	Glycémies en mg %
Traitées	86	125	115	98	
Témoins	12,4	89,1	84,5	60,4	Insulinémies en m µU/ml
Traitées	13,9	116,8	102,1	79,6	

Pas de différences significatives entre les valeurs obtenues avant et après traitement.

TABLEAU 38

Résultats d'HGIV faites dans 2 groupes de femmes : l'un traité avec 5 mg de norethynodrel et 0,075 mg de mestranol. L'autre témoin ne recevant pas de traitement.

Résultats exprimés en coefficient k d'assimilation du glucose.

	Groupe traité	Groupe témoins
Avant traitement	1,88 ± 0,377	1,94 ± 0,262
Après traitement	1,46 ± 0,418	1,91 ± 0,258
3 mois après l'arrêt du traitement	1,83 ± 0,451	

D'après GOLDMAN (30)

TABLEAU 39

Etude du coefficient k d'assimilation du glucose dans un groupe de femmes prédiabétiques et saines traitées avec 2,5 mg de Norethynodrel et 0,1 mg de Mestranol pendant 3 mois et dans un groupe témoin non traité.

D'après GOLDMAN (32)

Groupe	Nb de femmes	Variable	Valeur moyenne
Groupe des préD traitées	12 12	k1 k2	0,975 ± 0,055 0,736 ± 0,179
Groupe des préD traitées	12	d1	0,236 ± 0,158
Groupe des F. saines traitées	22	d2	0,235 ± 0,279
Groupe témoin	26	d3	0,026 ± 0,342

k1 : avant traitement
k2 : pendant traitement

d1 = (k1 - k2) différences moyennes chez les préD.
d2 = (k1 - k2) différences moyennes chez les non D.
d3 = (k1 - k2) différences moyennes dans le groupe témoin.

TABLEAU 40

Résultats obtenus après 1 cycle de traitement avec 10 mg de Norethynodrel et mestranol. Exploration faite par HGIV avant et après traitement.

D'après SPELLACY (71)

	Témoins				Traités			
Temps en minutes	0	15	30	120	0	15	30	120
Valeur moyenne	79	196	125	75	81	215	147	76

Glycémies exprimées en mg/100 ml

	Témoins				Traités			
Temps en minutes	0	15	30	120	0	15	30	120
Valeur moyenne	18	52	39	16	25	76	52	23

Insulinémies exprimées en /uU/ml

TABLEAU 41

Résultats d'HGIV d'un groupe de 93 femmes recevant un traitement combiné (Norethynodrel 5 mg et Mestranol 0,075 mg) pendant 1 an.

D'après SPELLACY (76)

Glycémies en mg/100 ml

Temps en minutes		Témoin				Traité				
	0'	15'	30'	120'	160'	0'	15'	30'	120'	160'
Valeur moyenne	81,5	216,4	146,0	83,1	73,3	81,8	219,0	167,0	96,1	76,3
DS	7,29	36,80	39,96	28,27	7,84	7,16	42,14	67,15	27,98	8,11

Insulinémies en µU/ml

Temps en minutes		Témoin				Traité				
	0'	15'	30'	120'	160'	0'	15'	30'	120'	160'
Valeur moyenne	11	59	40	19	11	15	73	56	30	15
DS	7,89	47,34	26,15	18,81	7,08	11,84	55,21	45,98	18,80	9,12

TABLEAU 42

Résultats d'un travail comparant 3 groupes de femmes (A, B, C) traitées pendant 3 mois. Explorations faites par HGIV.

D'après POSNER (61)

Groupe	Nombre	Glycémies (mg/100ml)		K (% minutes)		Taux du changement de K	
		avant Tt	après Tt	Avant Tt	après Tt		
A	41	67	63	2,13	1,89	- 24	Femme saine
B	7	67	66	2,04	2,03	- 01	
C	7	64	63	1,76	1,74	- 02	
A	24	68	69	2,06	1,52	- 54	PréD.
B	7	70	68	2,07	2,18	+ 11	
C	5	66	65	2,19	1,57	- 62	

A : Norethynodrel + Mestranol

B : Stérilet

C : Diacétate d'éthynodiol + Mestranol.

Résultats d'HGIV d'un groupe de femme recevant un traitement séquentiel (0,08 mg mestranol et 2 mg d'acétate de chlormadinone) pendant 1 an.

D'après SPELLACY (78)

TABLEAU 43

1°) Glycémies en mg/100 ml

Temps en minutes	Avant traitement					Après traitement				
	0'	15'	30'	120'	160'	0'	15'	30'	120'	160'
Valeur moyenne	83,5	223,2	146,6	82,2	74,7	82,8	204,0	140,9	85,0	78,4
DS	6,6	41,3	34,8	22,7	8,9	5,4	32,9	37,6	23,7	7,5

TABLEAU 44

2°) Insulinémies en /uU/ml

Temps en minutes	Avant traitement					Après traitement				
	0'	15'	30'	120'	160'	0'	15'	30'	120'	160'
Valeur moyenne	8	38	24	11	17	6	39	23	12	7
DS	8	26	10	6	54	3	23	11	7	5

INFLUENCE DE LA METHODE (SEQUENTIELLE OU COMBINEE)
(Voir tableau 45)

PYORALA (62) étudie l'HGIV de 6 femmes après 1 cycle de traitement avec un composé de type séquentiel (éthinyl-oestradiol 1 mg pendant 15 j. puis acétate de mergestrol 1 mg et éthinyl-oestradiol 1 mg pendant 5 jours. Il compare les coefficients k pendant les 2 phases du traitement, ainsi qu'à la valeur de k avant traitement. Il constate que k diminue pendant la 1ère phase du traitement (1,48 contre 2,56 avant traitement) puis augmente de nouveau pendant la seconde phase (2,23).

YEN et VELA (95) étudient 2 groupes de femmes. L'un de 12 femmes recevant un traitement séquentiel (Ethinyl-oestradiol 100 /ug et dimethistérone (25 mg), l'autre de 11 femmes recevant un traitement combiné (Ethinyl-oestradiol 100 /ug et diacétate d'éthynodiol 2 mg). Le traitement dure 3 mois, les explorations sont faites avant et après traitement. Aucune différence n'est relevée entre les 2 types de traitement, les HGPO et HGIV n'étant pas modifiées dans les 2 groupes.

De même VERMEULEN (91) conclut que les 2 types de traitement perturbent, de manière égale, le métabolisme des glucides. Il étudie 3 groupes de femmes, l'un recevant un traitement séquentiel (Mestranol 100 /ug et Anagestonacétate 2 mg), l'autre un traitement combiné (Ethinyl-oestradiol 50 /ug et acétate de megestrol 4 mg), le troisième reçoit 0,5 mg/j d'acétate de chlormadinone. Le traitement dure de 12 à 16 mois. Les explorations sont faites par HGIV avant et après traitement. Il observe que les glycémies sont inchangées dans les 3 groupes, tandis que les insulinémies sont augmentées dans les 3 groupes.

SPELLACY est l'auteur qui a le plus insisté sur la supériorité de la méthode séquentielle. Il faut également noter que ses travaux ont porté sur des périodes plus longues que les auteurs précédents (de 1 à 8 ans).

Dans un premier travail (75) et (81) qui porte sur 2 groupes de femmes, l'un recevant un traitement combiné (2 mg de Norethindrone et 1,0 mg de diacétate d'éthynodiol), l'autre un traitement séquentiel (0,08 mg nestranol et 2 mg d'acétate de chlormadinone). Le traitement dure respectivement 100 cycles et 72 cycles. Les explorations sont faites par HGPO. On obtient 74,2 % d'HGPO normales avec le traitement séquentiel contre 22,6 % avec le traitement combiné. SPELLACY conclut donc à la nette supériorité du traitement séquentiel (voir tableaux 46, 47, 48).

Cependant dans un second travail (80) qui porte sur 2 groupes de femmes, dont l'un reçoit un traitement combiné (0,1 mg mestranol et 1,0 mg de diacétate d'éthynodiol), et l'autre un traitement séquentiel (0,08 mg nestranol et 2,0 mg d'acétate de chlormadinone, pendant respectivement 72 et 45 cycles, il obtient 63,2 % d'HGPO normale pour le traitement combiné contre 75,5 % pour le traitement séquentiel. SPELLACY ne considère pas cette différence comme statistiquement significative. Il faut noter que cette étude porte sur un temps inférieur à la précédente pour le traitement séquentiel (100 cycles contre 45 cycles) Voir tableaux 49, 50.

Enfin dans (74) (76) (78) (79), SPELLACY étudie 2 groupes de femmes dont l'un reçoit un traitement combiné (5 mg de Norethynodronel et 0,08 mg de mestranol), l'autre un traitement séquentiel (0,08 mg nestranol et 2 mg d'acétate de chlormadinone. Le traitement dure 12 mois. Les explorations sont faites par HGIV à 6 et 12 mois dans les 2 groupes. On constate que les glycémies ne sont pas modifiées à 6 mois (ni dans un groupe, ni dans l'autre) mais le sont à 12 mois dans le groupe recevant le traitement combiné. Les insulinémies sont élevées à 6 mois dans les 2 groupes mais restent élevées à 12 mois seulement dans le groupe recevant le traitement combiné. SPELLACY conclut donc que, bien que les 2 types de méthode altèrent le métabolisme

glucidique, la méthode séquentielle est moins nocive.

Il rapproche (77) ce fait des constatations observées sur la fréquence des moniliases vaginales, qui sont observées beaucoup plus souvent chez les femmes traitées avec une méthode combinée que chez les femmes traitées avec une méthode séquentielle.

Enfin (81), il ne pense pas que la supériorité observée avec la méthode séquentielle puisse être rapportée à des facteurs prédisposants annexes tel que (âge, antécédents diabétiques familiaux, obésité, enfants morts-nés ou malformés).

TABLEAU 45 - TRAVAUX COMPARANT LES METHODES SEQUENTIELLES (SOC) ET COMBINEES (COC)

Références	Année	Types de drogues et doses/jour	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
PYORALA (62)	1967	Ethynyl-estradiol 0,1 mg et Megestrol acétate : 1 mg en traitement séquentiel	6 F	HGIV (coefficient K) avant et après trait. -15°-16° du Tt avec E.O -4°-5° j.du Tt avec E.O + M	1 mois	La tolérance au glucose diminue pendant la phase oestrogénique du traitement séquentiel puis s'améliore pendant la seconde phase. Valeur K : avant trait. : 2,56 1ère phase : 1,48 2ème phase : 2,23
YEN et VELA (95)	1968	A) Ethynyl-oestradiol (100 µg) puis E.O + dimethistérone (25 mg) B) E.O (100 µg) + diacétate d'éthynodiol (2 mg)	A) 12 F saines. Tt. SOC. B) 11 F saines Tt. COC.	HGPO HGIV avant et après traitement	3 mois	HGPO et HGIV non perturbés aucune différence n'est relevée entre les 2 types de traitement
VERMEULEN (91)	1970	A) E.O.(50 µg) + acétate de megestrol (4 mg) B) Mestranol (100 µg) puis Mestranol et Anagestonacétate (2 mg) C) Ac. de chlormadinone (0,5 mg)	A) Tt COC. B) Tt SOC.	HGIV avant et après traitement	12 à 16 mois	pas de différence notable entre les 3 groupes : • les glycémies ne sont pas modifiées par le Tt dans les 3 groupes • les insulinémies sont augmentées par le Tt dans les 3 groupes
SPELLACY (75)	1968	A) 0,08 mg Mestranol puis 0,08 mg Mestranol et 2 mg acétate de chlormadinone B) Norethindrone (2mg) et Mestranol(0,1mg)	A) 31 F Tt. SOC. B) 31 F Tt. COS.	HGPO	A) ⩾ 6 ans (72 cycles) B) ⩾ 8 ans (100 cycles)	A) Tt. SOC : 23 HGPO normales (74,2%) 7 HGPO frontière(22,6%) 1 HGPO pathol. (3,2%) B) Tt. COC : 7 HGPO normales (22,6%) 12 HGPO frontière(38,7%)

TABLEAU 45 (suite) - TRAVAUX COMPARANT LA METHODE SEQUENTIELLE (SOC) ET COMBINEE (COC)

Références	Année	Type de drogues et doses/jour	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
SPELLACY (80)	1970	A) 0,1 mg mestranol et 1,0 mg diacétate d'éthynodiol B) 0,08 mg mestranol puis 0,08 mg mestranol et 2,0 mg d'acétate de chlormadinone	A) 19 F (COC) B) 45 F (SOC)	HGPO	A) 72 cycles B) 45 cycles	Groupe A : 12 HGPO normales (63,2%) 5 " frontière (26,3%) 2 " pathol. (10,5%) Groupe B : 34 HGPO normales (75,5%) 11 " frontière (24,5%) 0 " pathol. N'est pas considéré statistiquement significatif
SPELLACY (79)	1970	A) 5 mg norethinodrel et 0,08 mg mestranol B) 0,08 mg mestranol puis 0,08 mg mestranol et 2 mg d'acétate de chlormadinone	A) 130 F (COC) B) 42 F (SOC)	HGIV à 6 et 12 mois A) 32 F testées à 6mois, 93 à 12mois B) 35 F testées à 6mois, 28 à 12mois	12 mois	Les insulinémies sont élevées à 6 mois dans les 2 groupes mais elles restent élevées à 12 mois seulement pour le traitement combiné Les glycémies ne sont pas modifiées à 6 mois (quel que soit le groupe) mais sont élevées à 12 mois pour le traitement combiné

Résultats observés dans 2 groupes de femmes, l'un recevant un traitement séquentiel pendant 72 cycles, l'autre un traitement combiné pendant 100 cycles.

D'après SPELLACY (75) et (81)

TABLEAU 46

Chaque groupe est divisé en sous-groupe selon les critères suivants (Glycémies en mg/100 ml).

Sous-groupes	Glycémie à jeun	Pic glycémique	à 3 heures
Normale	< 110	< 160	< 110
Frontière	110-120	> 160	110-120
Pathologique	> 120	> 160	> 120

TABLEAU 47

Glycémies (mg/100 ml) dans le groupe recevant un traitement combiné

Temps en minute	0'	30'	60'	120'	180'	
Valeur moyenne	70,8	128,0	120,9	97,0	83,1	Normale (7 F : 22,6 %)
DS	5,9	20,3	31,6	13,7	15,3	
Valeur moyenne	80,2	153,0	156,8	133,2	104,9	Frontière (12 F : 38,7 %)
DS	9,5	23,4	22,8	15,9	13,4	
Valeur moyenne	93,3	179,5	209,8	207,2	180,3	Patholog. (12 F : 38,7 %)
DS	27,9	45,5	62,4	71,5	61,8	

TABLEAU 48

Glycémies (mg/100 ml) dans le groupe recevant un traitement séquentiel

Temps en minute	0'	30'	60'	120'	180'	
Valeur moyenne	80,7	122,9	111,7	95,6	80,6	Normale (23 F : 74,2 %)
DS	8,2	20,4	30,5	17,5	15,4	
Valeur moyenne	82,7	143,3	129,8	130,6	101	Frontière (7 F : 22,6 %)
DS	9,7	24,4	29,3	22,4	27,6	
Valeur moyenne	97	173	197	152	127	Patholog. (1 F : 3,2 %)
DS	Non	Donné	Par	L'Auteur		

Résultats observés dans 2 groupes de femmes, l'un recevant un traitement séquentiel pendant 45 cycles, l'autre un traitement combiné pendant 72 cycles.

D'après SPELLACY (80)

(Les critères délimitant les 3 sous-groupes normal, frontière, et pathologique sont les mêmes que ceux détaillés dans le tableau 46).

TABLEAU 49

Glycémies (en mg/100 ml) dans le groupe recevant un traitement combiné

Temps en minute	0'	30'	60'	120'	180'	
Valeur moyenne	79,4	129,4	126,4	106,6	83,9	Normale (12 F : 63,2 %)
DS	14,4	25,4	41,6	38,2	23,3	
Valeur moyenne	72,8	115,7	101,7	84,4	72,3	Frontière (5 F : 26,3 %)
DS	5,9	17,4	25,7	19,9	12,6	
Valeur moyenne	86,2	156,2	172,8	139,4	97,0	Patholog. (2 F : 10,5 %)
DS	8,8	20,9	24,4	36,1	26,0	

TABLEAU 50

Glycémies (en mg/100 ml) dans le groupe recevant un traitement séquentiel

Temps en minute	0'	30'	60'	120'	180'	
Valeur moyenne	75,6	125,2	110,4	91,5	77,7	Normale (34 F : 75,5 %)
DS	7,6	25,4	26,6	24,6	22,9	
Valeur moyenne	74,5	118,6	104,4	82,6	72,8	Frontière (11 F : 24,5 %)
DS	7,4	20,7	82,7	15,2	19,7	
Valeur moyenne	78,9	145,6	129,1	119,1	94,3	Patholog. (0 F)
DS	7,7	28,7	27,8	27,9	26,5	

INFLUENCE DE LA DOSE

Les auteurs sont unanimes pour penser qu'elle joue un rôle.

PI-SUNYER (60) qui n'a noté aucune modification des glycémies et insulinémies lors d'un cycle d'utilisation d'une association de 2,5 mg de Norethynodrel et de 0,1 mg de Mestranol, pense que si la dose d'oestrogènes et de progestatifs est plus élevée, il y aurait un effet diabétogène.

VERMEULEN (91) compare 3 groupes de femmes (l'un recevant un traitement séquentiel, l'autre un traitement combiné, le troisième 0,5 mg/j d'acétate de chlormadinone). Il constate que les glycémies restent inchangées dans les 3 groupes, de même que le coefficient k d'assimilation du glucose. Les insulinémies sont élevées dans les 3 groupes, surtout dans le groupe recevant de la chlormadinone et dans celui recevant un traitement combiné.

Il en conclut que non seulement la méthode employée (séquentielle ou combinée) mais encore la dose d'oestrogènes et de progestatifs joue un rôle sur un éventuel effet sur le métabolisme glucidique.

ROSENFELD (68) qui étudie un groupe de 15 femmes recevant un composé oestro-progestatif faiblement dosé (1 mg de Norethindrone et 0,05 mg de mestranol) constate que les glycémies restent inchangées, mais les insulinémies sont augmentées après le traitement. Il en conclut que même une association faiblement dosée entraine une diminution de la tolérance au glucose.

PETERSON (58) étudie 2 groupes de femmes. Dans le premier groupe, 27 femmes reçoivent l'association mestranol-norethynodrel dosée à 10 mg, et 5 F reçoivent la même association dosée à 5 mg. Dans le second groupe, 12 femmes reçoivent l'association mestranol-diacétate d'éthynodiol dosé à 2 mg, et 16 femmes reçoivent la même association dosée à 1 mg.

24 femmes (39 %) ont après traitement une tolérance au glucose diminuée, mais PETERSON n'observe aucune corrélation entre la diminution de la tolérance au glucose et la dose d'oestro-progestatifs reçue.

Par contre CLINCH (13) qui étudie 2 groupes de femmes recevant la même association (0,05 mg de mestranol et 1,0 mg de Norethistérone), un des groupes prenant 2 comprimés par jour au lieu d'un, constate qu'après 4 mois de traitement, le groupe qui ne prend qu'1 comprimé par jour a une HGIV améliorée par rapport à avant le traitement, tandis que dans l'autre groupe, 32 des 42 femmes qui le composent a une HGIV perturbée.

INFLUENCE DE LA DUREE DU TRAITEMENT

Dans ce chapitre, il faut envisager 2 problèmes : premièrement quel rôle joue la durée du traitement ? et deuxièmement : les perturbations du métabolisme glucidique sont-elles transitoires ou définitives ?

D'après SPELLACY (77) il semble que l'on obtient d'autant plus de perturbations du métabolisme glucidique que le traitement est plus long.

MAUVAIS-JARVIS (52) constate que les anomalies du métabolisme glucidique varient avec la durée d'utilisation du contraceptif : entre 0 et 12 mois, la fréquence des altérations de l'HGPO augmente rapidement jusqu'à frapper environ 30 % de la population. Entre 12 et 40 mois, cette fréquence reste à peu près constante, puis augmente à nouveau brutalement pour atteindre environ 80 % de la population après 60 mois d'utilisation.

DANOWSKI (15) après avoir comparé divers travaux sur l'association norethynodrel et mestranol, insiste également sur l'importance du paramètre temps dans l'évaluation des perturbations du métabolisme glucidique.

DI PAOLA (19) qui étudie les PGTT de 4 groupes de femmes recevant soit du mestranol (40 ou 80 γ) soit de l'éthinyloestradiol (50 ou 100 γ) soit du 1-3 hydroxy diacétate d'éthinyloestradiol (25, 50, 75 ou 100 γ), soit de la norethistérone (5 mg), constate que dans le groupe traité au mestranol, il obtient un pourcentage important des PGTT anormales, particulièrement entre le 1er et le 3ème mois puis l'intensité des altérations diminue progressivement jusqu'au 9ème mois où elles disparaissent totalement. Le groupe de femmes étant suivi jusqu'au 30ème mois, il constate que les PGTT restent normales jusqu'à cette date. Il envisage la possibilité d'un mécanisme d'adaptation de l'organisme sans définir précisément lequel.

SZABO (86) étudie 5 femmes recevant 1 mg de norethindrone et 0,05 mg de mestranol et constate qu'au 4ème mois, 3 HGPO sont anormales, les 2 autres patientes développent des HGPO anormales au 5ème et au 6ème mois. 3 patientes continuent à être traitées pendant respectivement 52 semaines, 32 semaines, et 52 semaines après leur première HGPO anormale. Aucune HGPO ne s'améliore, ni ne se dégrade, pendant cette période d'observation.

POSNER (61) étudie un groupe de femmes traitées avec 5 mg de Norethynodrel et 0,075 mg de mestranol et constate une diminution de la tolérance au glucose après 6 mois de traitement, qui persiste au 10ème mois mais commence à s'améliorer au 18ème mois de traitement. Il conclut également à l'existence d'un mécanisme d'adaptation de l'organisme.

PETERSON (58) étudie 61 femmes qu'il divise en 4 groupes suivant leur HGPO avant traitement : celles ayant une HGPO normale, celles ayant une HGPO anormale, celles ayant une HGPO frontière, celles ayant une HGPO diabétique.

Parmi ces 61 femmes, 5 reçoivent 1 comprimé par jour de l'association mestranol-norethynodrel, 27 reçoivent 2 comprimés par jour de la même association. 16 femmes reçoivent un comprimé par jour de l'association mestranol-diacétate d'éthynodiol, 12 reçoivent 2 comprimés par jour de la même association, 1 femme reçoit de la Norethindrone.

6 des 10 femmes, ayant montré une HGPO diabétique, sont étudiées après une période de 3 à 28 mois : 3 HGPO reviennent à la normale bien que le traitement oestro-progestatif soit continué et sans qu'aucune autre thérapeutique soit ajoutée. 1 HGPO est encore diabétique 18 mois plus tard. Chez 2 femmes, où le traitement oestro-progestatif est arrêté, l'HGPO revient à la normale.

9 femmes avaient une HGPO frontière avant traitement : après 14 mois de traitement une HGPO devient diabétique, une HGPO revient à la normale et 2 autres restent frontières (5 femmes n'ont pas été réétudiées).

4 femmes avaient une HGPO anormale avant le traitement. Une HGPO revient à la normale, une demeure inchangée.

7 femmes avaient une HGPO normale avant le traitement. Dans un cas, l'HGPO devient anormale 13 mois après. 5 femmes gardent une HGPO normale. La 7ème femme fut étudiée pendant la 37ème semaine de grossesse (survenue après arrêt du traitement oestro-progestatif); son HGPO était restée normale.

KHALKHOFF (44) étudie les PGTT d'un groupe de 10 femmes traitées avec des associations oestro-progestatives contenant toutes 0,1 mg de mestranol. Les PGTT sont altérées après 9 mois de traitement. 2 mois après l'arrêt du traitement, elles sont revenues à la normale.

HALLING (36) étudie les HGPO de 15 femmes recevant 0,1 mg de mestranol et 2 mg de diacétate d'éthynodiol pendant 3 à 48 mois. 6 HGPO sont altérées après 10 à 40 mois de traitement, mais reviennent à la normale à l'arrêt de celui-ci.

JAVIER (42) qui étudie les HGPO et CGTT de 3 groupes de femmes recevant soit 5 mg de norethynodrel et 0,75 mg de mestranol, soit 1 mg de diacétate d'éthynodiol et 0,1 mg de mestranol, soit 0,08 mg de mestranol et 2 mg d'acétate de chlormadinone (en traitement séquentiel) constate d'une part que l'importance des perturbations de la tolérance au glucose est liée à la durée du traitement, d'autre part que quand le traitement est arrêté, la tolérance au glucose revient généralement à la normale après 1 mois. Plus le traitement a été long, plus les anomalies persistent après l'arrêt du traitement. Enfin il conclut que il n'a pas été établi de manière définitive si les altérations du métabolisme glucidique, qui persiste à l'arrêt du traitement sont définitives ou non.

ROLE DES FACTEURS PREDISPOSANTS. Voir tableau 51.

La plupart des auteurs arrivent ici aux mêmes conclusions que SPELLACY (85) qui pense que les femmes les plus aptes à développer des perturbations du métabolisme glucidique sous traitement oestro-progestatifs sont les plus âgées, les obèses, celles qui ont la parité la plus élevée, des antécédents familiaux de diabète, ont donné naissance à de gros enfants (poids supérieur à 4 kg), à des enfants morts-nés ou avec malformations.

Ainsi DI PAOLA (18) qui étudie les PGTT de 3 groupes de femmes recevant soit du mestranol (20, 40, 80 γ) soit de la Norethistérone, soit 0,08 mg de mestranol et 5 mg de Noresthistérone, constate que les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète ont un plus grand nombre de PGTT anormales. Il souligne également que l'âge des premières règles serait un facteur prédisposant. Ceci n'est pas retrouvé chez les autres auteurs étudiés.

Par contre dans (19) DI PAOLA ne trouve pas de différences selon l'âge des femmes dans le pourcentage de PGTT anormale (voir tableaux 52, 53).

SPELLACY (76) étudie les HGIV de 93 femmes traitées pendant 1 an avec 5 mg de Norethynodrel et 0,075 mg de mestranol et trouve l'augmentation des glycémies et des insulinémies plus marquée chez les femmes les plus âgées, ayant eu de gros enfants, ou ayant pris le plus de poids pendant le traitement.

Dans un autre travail (84) SPELLACY étudie les HGPO d'un groupe de 53 femmes, recevant un traitement séquentiel de 0,1 mg de mestranol et 1,5 mg d'acétate de chlormadinone, pendant 1 an et essaie de trouver une corrélation entre les changements des glycémies et des insulinémies après le traitement, et les divers facteurs prédisposants. Il conclut que les facteurs étant généralement considérés comme nocifs pour le métabolisme glucidique (tels que âge, parité élevée, prise de poids pendant le

traitement) sont associés avec une diminution de la glycémie pendant le traitement.

Réciproquement, la quantité de poids prise pendant le traitement est associé avec une augmentation des insulinémies. D'autre part, parmi les facteurs prédisposant tels que naissance de gros enfants, d'enfants morts-nés ou malformés, il ne trouve une corrélation qu'entre la naissance de gros enfants et l'élévation de la glycémie et de l'insulinémie à 3 h. - voir tableau 54.

SPELLACY (83) qui étudie les HGPO de 148 femmes traitées avec 0,1 mg de mestranol et 1 mg de diacétate d'éthynodiol pendant 6 mois, constate que les femmes qui ont pris le plus de poids pendant le traitement sont également celles qui ont le plus grand nombre d'insulinémies et de glycémies pathologiques. Par contre, il ne retrouve aucune corrélation avec la naissance de gros enfants, d'enfants morts-nés ou malformés.

POSNER (61) étudie les HGIV de 41 femmes recevant pendant 3 mois, 5 mg de norethynodrel et 0,075 mg de mestranol. Parmi ces 41 femmes, 24 sont prédiabétiques. Il note que les HGIV sont perturbées dans les 2 groupes, mais le sont plus et plus précocément chez les prédiabétiques.

De même GOLDMAN (30) qui étudie les HGIV de 31 femmes dont 8 prédiabétiques recevant 5 mg de norethynodrel et 0,075 mg de mestranol pendant 3 mois constate que la diminution du coefficient k est plus marquée chez les prédiabétiques.

BECK (17) étudie les HGPO de 13 femmes saines et 11 prédiabétiques et constate après 2 semaines de traitement avec 0,1 mg de mestranol et 1,0 mg de diacétate d'éthynodiol ou 0,08 mg de mestranol et 2 mg de chlormadinone (en traitement séquentiel), que 5 des 11 femmes prédiabétiques ont une HGPO perturbée alors qu'aucune HGPO n'est perturbée dans le groupe des femmes normales.

Dans un autre travail, BECK (30) étudie 11 femmes saines et 12 prédiabétiques traitées avec 0,1 mg de mestranol et 1 mg de diacétate d'éthynodiol. Les HGPO sont faites avant et après 3 semaines de traitement. 3 sur 14 femmes saines (environ 1/3) ont une HGPO anormale contre 6 sur 12 femmes prédiabétiques (environ la moitié).

TABLEAU 51 - ROLE DES FACTEURS PREDISPOSANTS

Référence	Année	Associations	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
DI PAOLA (18)	1968	I) Mestranol (20,40, 80 γ) seul ou avec 2 mg de chlormadinone II) Noresthistérone : 5 mg III) Norethistérone : 5 mg et Mestranol 80 γ IV) Norethistérone : 3 à 5 mg et E.O. : 50 γ	I) 88 dont 5 castrées II) 27 F III) 19 F IV) 27 F dont 5 castrées	PGTT avant traitement puis 1er, 3ème, 9ème, 12ème mois	3 à 7 mois	PGTT anormale surtout dans les groupes I et III qui reçoivent du mestranol (50,5 % et 66,7 % respectivement) Le plus grand nombre de PGTT anormales se trouvant chez les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète ou ayant eu leurs premières règles très jeunes
DI PAOLA (19)	1970	I) Mestranol seul (40 et 80 γ) ou avec 2 mg de chlormadinone II) E.O : 50 et 100 γ III) 1.3 OH E.O. diacétate : 25,50,75, 100 γ IV) Norethistérone : 5 mg	I) 125 F II) 52 F III) 36 F IV) 30 F	HGPO, PGTT avant traitement puis tous les 3 mois	30 mois	Le mestranol seul donne des anomalies
SPELLACY (76)	1968	5 mg de Norethynodrel et 0,075 mg de mestranol	93 F	HGIV avant et après traitement	1 an	Augmentation des glycémies et insulinémies plus marquées chez les femmes les plus âgée ayant eu de gros enfants, ou ayant pris le plus de poids pendant le traitement
BECK et WELLS (3)	1969	0,1 mg mestranol et 1 mg de diacétate d'éthynodiol	14 F saines 12 F préD	HGPO	2 semaines	3 sur 14 femmes saines ont une HGPO anormale. 6 sur 12 F préD ont une HGPO anormale

TABLEAU 51 (suite) - ROLE DES FACTEURS PREDISPOSANTS

Références	Année	Drogues (type et dosage)	Nb et type de femmes	Epreuves	Durée du traitement	Résultats
POSNER (61)	1967	Norethynodrel (5 mg) et Mestranol (0,075mg)	41 F dont 24 préD.	HGIV au 2°-3° mois - 5° mois	6 mois	15 femmes sur les 41 normales ont un coefficient K diminué de - 24 6 femmes sur les 24 préD de - 54
GOLDMAN (30)	1969	Norethynodrel (5 mg) et Mestranol (0,075mg)	31 F dont 8 préD.	HGIV avant le traitement après 3 mois de traitement après 3 mois d'arrêt	3 mois	diminution du coefficient plus marquée chez les prédiabétiques
BECK (1)	1968	0,1 mg mestranol et 1,0 mg de diacétate d'éthynodiol ou 0,08 mg mestranol et 2 mg de chlormadinone (Tt séquentiel)	13 F saines 11 F préD.	HGPO avant et après 2 semaines de traitement	2 sem.	0 F saines ont une HGPO perturbée. 5 sur 11 F préD. ont une HGPO perturbée
SPELLACY (83)	1971	1 mg d'éthynodiol diacétate et 0,1 mg de mestranol	148 F	HGPO avant et après traitement	6 mois	Les femmes ayant pris le plus de poids pendant le traitement sont celles qui ont le plus de glycémies et d'insulinémies élevées

TABLEAU 52

PGTT du sous groupe I_A : 202 femmes de 19 à 40 ans traitées avec 80 γ/jour de mestranol.

D'après DI PAOLA (19)

	Nb de femmes	PGTT normales	PGTT pathol.	Pourcentage de pathol.	D.S.
Avant Tt	83	78	5	6	± 2,61
1er et 3ème mois	66	30	36	54,5	± 6,13
6ème mois	24	15	9	37,5	± 9,88
9ème mois	20	16	4	20	± 8,94
12ème et 15ème mois	32	30	2	6,2	± 4,26
18ème et 21ème mois	31	30	1	3,2	± 3,16
24ème, 27ème, 30ème mois	29	28	1	3,4	± 3,37

TABLEAU 53

PGTT du sous groupe I_B : 137 femmes de 41 à 55 ans traitées avec 40 et 80 γ/jour de mestranol.

D'après DI PAOLA (19)

	Nb de femmes	PGTT normales	PGTT pathol.	Pourcentage de pathol.	D.S.
Avant Tt	42	39	13	7,1	± 3,96
1er et 3ème mois	20	7	3	65	± 10,66
6ème et 9ème mois	5	4	1	20	± 17,89
plus de 12 mois	5	5	0		

TABLEAU 54

Facteurs prédisposants associés de manière significative chez des femmes traitées avec 0,1 mg de mestranol et 1,5 mg d'acétate de chlormadinone (en Tt séquentiel) pendant 1 an.

Variable	Fonction	P
Age et variation de :		
a) glycémie de 0,5 h	$y = -29{,}290 + 1{,}454\ x$	$< 0{,}01$
b) 2 h	$y = -22{,}304 + 1{,}178\ x$	$< 0{,}01$
c) 3 h	$y = -29{,}414 + 1{,}337\ x$	$< 0{,}002$
Parité et variation de :		
a) glycémie de 0,5 h	$y = -7{,}179 + 3{,}558\ x$	$< 0{,}03$
b) 2 h	$y = -2{,}722 + 2{,}867\ x$	$< 0{,}04$
c) 3 h	$y = -5{,}998 + 2{,}757\ x$	$< 0{,}03$
Prise de poids et variation de :		
a) glycémie de 1 h	$y = -4{,}107 + 0{,}662\ x$	$< 0{,}007$
b) 2 h	$y = -2{,}322 + 0{,}585\ x$	$< 0{,}02$
c) 3 h	$y = -1{,}241 + 0{,}593\ x$	$< 0{,}007$
d) insulinémie à jeun	$y = 1599 + 0{,}191\ x$	$< 0{,}005$
e) de 0,5 h	$y = 24448 + 1{,}896\ x$	$< 0{,}01$
f) de 1 h	$y = 12318 + 2{,}689\ x$	$< 0{,}002$
g) de 3 h	$y = 12220 + 0{,}815\ x$	$< 0{,}04$

D'après SPELLACY (84)

Existe-t-il une corrélation entre les troubles du métabolisme glucidique et ceux observés dans d'autres pathologies sous traitement oestro-progestatif ?

Dans ce chapitre, sera fait une revue rapide des troubles observés dans les autres pathologies, et des corrélations déjà soulevées par certains auteurs.

a) Effet sur les glandes endocrines (MAUVAIS-JARVIS (53))

. On manque d'information sur l'action des oestrogènes sur la sécrétion hypophysaire d'ACTH et de TSH.

. En revanche, l'effet sur la sécrétion de STH a fait l'objet de nombreux travaux : alors que les progestatifs sont sans effet sur la sécrétion de STH, les oestrogènes l'augmentent de façon certaine.

. Il semble que cette élévation de la sécrétion de STH soit responsable des modifications du métabolisme lipidique observées au cours de la prise d'oestro-progestatifs oraux. L'augmentation du taux de l'insulinémie que l'on observe également, ne serait qu'un phénomène secondaire compensateur, en rapport avec le fait que l'augmentation de STH empêche la pénétration du glucose dans la cellule d'où un aspect de la courbe d'hypoglycémie paradiabétique et l'hyperinsulinisme compensateur.

b) Effet sur le métabolisme lipidique

- D'après DE GENNES (17) la découverte d'une anomalie du métabolisme lipidique chez des femmes sous traitement contraceptif peut se faire schématiquement dans 3 types de circonstances :

1°) découverte rétrospective d'une hyperlipidémie idiopathique au décours d'un accident vasculaire majeur survenu sous traitement contraceptif.

Dans le travail de DE GENNES et coll. (6) 16 cas d'accidents de ce type ont été colligés entre 1967 et 1970.

TABLEAU 54

Facteurs prédisposants associés de manière significative chez des femmes traitées avec 0,1 mg de mestranol et 1,5 mg d'acétate de chlormadinone (en Tt séquentiel) pendant 1 an.

Variable	Fonction	P
Age et variation de :		
a) glycémie de 0,5 h	$y = -29,290 + 1,454\ x$	$< 0,01$
b) 2 h	$y = -22,304 + 1,178\ x$	$< 0,01$
c) 3 h	$y = -29,414 + 1,337\ x$	$< 0,002$
Parité et variation de :		
a) glycémie de 0,5 h	$y = -7,179 + 3,558\ x$	$< 0,03$
b) 2 h	$y = -2,722 + 2,867\ x$	$< 0,04$
c) 3 h	$y = -5,998 + 2,757\ x$	$< 0,03$
Prise de poids et variation de :		
a) glycémie de 1 h	$y = -4,107 + 0,662\ x$	$< 0,007$
b) 2 h	$y = -2,322 + 0,585\ x$	$< 0,02$
c) 3 h	$y = -1,241 + 0,593\ x$	$< 0,007$
d) insulinémie à jeun	$y = 1599 + 0,191\ x$	$< 0,005$
e) de 0,5 h	$y = 24448 + 1,896\ x$	$< 0,01$
f) de 1 h	$y = 12318 + 2,689\ x$	$< 0,002$
g) de 3 h	$y = 12220 + 0,815\ x$	$< 0,04$

D'après SPELLACY (84)

Existe-t-il une corrélation entre les troubles du métabolisme glucidique et ceux observés dans d'autres pathologies sous traitement oestro-progestatif ?

Dans ce chapitre, sera fait une revue rapide des troubles observés dans les autres pathologies, et des corrélations déjà soulevées par certains auteurs.

a) Effet sur les glandes endocrines (MAUVAIS-JARVIS (53))

. On manque d'information sur l'action des oestrogènes sur la sécrétion hypophysaire d'ACTH et de TSH.

. En revanche, l'effet sur la sécrétion de STH a fait l'objet de nombreux travaux : alors que les progestatifs sont sans effet sur la sécrétion de STH, les oestrogènes l'augmentent de façon certaine.

. Il semble que cette élévation de la sécrétion de STH soit responsable des modifications du métabolisme lipidique observées au cours de la prise d'oestro-progestatifs oraux. L'augmentation du taux de l'insulinémie que l'on observe également, ne serait qu'un phénomène secondaire compensateur, en rapport avec le fait que l'augmentation de STH empêche la pénétration du glucose dans la cellule d'où un aspect de la courbe d'hypoglycémie paradiabétique et l'hyperinsulinisme compensateur.

b) Effet sur le métabolisme lipidique

- D'après DE GENNES (17) la découverte d'une anomalie du métabolisme lipidique chez des femmes sous traitement contraceptif peut se faire schématiquement dans 3 types de circonstances :

1°) découverte rétrospective d'une hyperlipidémie idiopathique au décours d'un accident vasculaire majeur survenu sous traitement contraceptif.

Dans le travail de DE GENNES et coll. (6) 16 cas d'accidents de ce type ont été colligés entre 1967 et 1970.

Hormis ce travail, la littérature reste pauvre sur ce sujet : les seules allusions au problème, sont retrouvées chez NEVIN (57) et ILLIS (38) chez qui 85 cas d'accidents vasculaires cérébraux de ce type sont passés en revue.

De grosses obscurités persistent sur la relation physio-pathologique exacte entre l'hyperlipidémie de base, l'introduction du traitement oestro-progestatif et l'accident vasculaire de type occlusif. Il paraitrait plausible d'après DE GENNES (17) que cette séquence passe par le biais d'une amplification des anomalies lipidiques sous traitement oestro-progestatifs mais ce fait n'a jamais pu être démontré.

- D'autres mécanismes faisant intervenir les répercussions sur la coagulation sanguine pourraient être suspectés (96).

2°) <u>La rencontre d'une prescription de traitement oestro-progestatifs à titre contraceptif en dépit de l'existence</u> jusque-là ignorée ou négligée d'une hyperlipidémie idiopathique.

6 cas seulement sont rapportés par DE GENNES (16) Il conclut qu'il n'est pas impossible que l'action hyperlipidémiante des oestro-progestatifs soit inégale selon le type d'hyperlipidémie envisagée et que parmi celles-ci, l'hyperlipidémie de type mixte y soit la variété la plus sensible et d'une façon générale toutes les hyperlipidémies avec hypertriglycéridémie.

3°) <u>Sondage préliminaire des troubles de la lipidémie occasionnée par un traitement oestro-progestatif</u>

Réalisé par DE GENNES (17) chez 51 femmes avec dans 9 cas seulement la possibilité de confronter les résultats avant et après le traitement.

D'après DE GENNES, 2 faits ressortent de cette étude : d'abord la relative fréquence des anomalies lipidiques qui

furent rencontrées dans 18 % des cas; ensuite la prépondérance des anomalies de la cholestérolémie puis de la phospholipidémie alors que, au contraire, les anomalies de la glycéridémie apparaissent moins fréquentes.

Revue de la littérature sur l'effet des contraceptifs hormonaux sur les lipides circulants.

Depuis le premier travail de PINCUS en 1965, un certain nombre de travaux n'excluant pas la dizaine ont été rapportés sur ce sujet. Leurs conclusions sont parfois hétérogènes, parfois contradictoires (17).

c) Effet sur la tension artérielle

- MEYER (54) ne rapporte que 5 observations d'hypertension artérielle observées sous contraceptifs oraux.

- Par ailleurs TYSON (89) signale que sur 43 femmes initialement normotendues et prenant des oestro-progestatifs, 7 sont devenues hypertendues (soit 18 %).

- BRETT et coll. (9) ont systématiquement étudié 148 femmes initialement normotendues et recevant des contraceptifs. 40 femmes (28,3 %) sont devenues hypertendues.

- MEYER (54) rappelle également les résultats biologiques observés sous traitement d'oestro-progestatifs : celui-ci augmente la production d'angiotensine et d'aldostérone et positive le bilan du sodium donc théoriquement peuvent être considérés comme agents hypertensogènes. Cependant MEYER insiste sur le fait que :

1) la permanence de l'activation du système rénine-angiotensine sous traitement oestro-progestatifs n'est pas reconnue par tous les auteurs.

2) le rôle pathogène du système rénine-angiotensine n'est pas démontré dans l'hypertension artérielle.

d) Effet sur l'hémostase - D'après CAEN J. (11)

1°) l'hémostase primaire

- le vaisseau : les anomalies histologiques observées sous traitement oestro-progestatifs ne permettent pas d'affirmer si elles sont primitives, prédisposant aux accidents thrombo-emboliques ou secondaires, induites par les thromboses elles-mêmes.

- les plaquettes sanguines : les résultats des divers travaux sont discordants aussi bien quant à la modification de leur nombre, que de leur fonction sous traitement oestro-progestatifs.

2°) Action sur la coagulation et la fibrinolyse

- Les modifications de la coagulation observées après prise d'oestro-progestatifs sont qualitativement similaires à celle de la grossesse (tendance à l'hypercoagulabilité) mais quantitativement, elles restent très inférieures.

- Par contre les modifications du système fibrinolytique sont différentes de celles observées pendant la grossesse où il existe parallèlement une diminution de la tendance fibrinolytique, une augmentation du plasminogène et des inhibiteurs. Les études des mêmes éléments menées chez des femmes sous contraceptifs oraux ont donné des résultats discordants dont on ne peut à l'heure actuelle tirer aucune conclusion.

D I S C U S S I O N

a) des méthodes

1°) chez l'animal :

Il existe un manque d'homogénéité entre la race des animaux utilisés, le type de drogues et sa dose, la durée du traitement, qui semblent incompatibles avec l'obtention de résultats valables.

2°) chez l'homme :

Les mêmes réflexions sont à faire pour les travaux faits chez l'homme. Il faut insister plus particulièrement sur la variété des méthodes d'exploration fonctionnelle du métabolisme glucidique qui sont le plus souvent soit l'HGPO soit l'HGIV.

Ainsi, il est admis de manière générale que l'HGIV est une méthode plus sensible que l'HGPO (SPELLACY 77). BUCHLER et WARREN (10) en étudiant 10 femmes après 1 mois de traitement avec du diéthylstilboestrol trouvent 0 % de résultats anormaux avec l'HGIV et 80 % avec l'HGPO.

D'autre part, certains auteurs ne s'accordent pas sur le coefficient k d'assimilation du glucose. Ainsi WYNN et DOAR (94) ne pensent pas que c'est un critère valable. Alors que GOLDMAN (33), SILVERSTONE (70) et LUNDBAECK (50) le considèrent comme suffisamment sensible.

CLINCH (14) met en évidence sa variabilité suivant la façon dont il est calculé.

b) discussion des résultats

1°) Effet des oestrogènes :

Il est difficile de conclure étant donné la variété des races d'animaux ayant été utilisés.

Cependant, chez le rat qui a été l'animal le plus étudié, il semble que l'on puisse conclure à un effet favorable des oestrogènes.

En effet seule l'étude de INGLE (39) met en évidence un effet défavorable des oestrogènes sur le métabolisme glucidique mais il faut noter que d'une part les rats utilisés ont été surrénalectomisés, d'autre part que le traitement n'a duré que 11 jours. Tandis que les études de LEWIS et coll. (48), RODRIGUEZ (65) (66) qui concluent à un effet favorable des oestrogènes durent 6 mois et portent sur des animaux uniquement castrés.

Les autres animaux étudiés furent les lapins par TALAAT (87) et (88) qui dans 2 expériences trouve des résultats opposés quant à l'effet des oestrogènes sur le métabolisme des glucides. Mais d'une part les 2 expériences sont difficilement comparables car dans l'une il emploie 0,02 mg/kg/j d'oestradiol et dans l'autre une dose 10 fois supérieure (0,1 à 0,2 mg/kg/j).

D'autre part dans celle où il conclut à un effet défavorable des oestrogènes, 3 animaux seulement (sur 72) ont une glycémie augmentée.

Enfin une étude de BECK et WELLS (2) faite sur des singes rhésus conclut que le métabolisme des glucides n'est pas influencé par les oestrogènes.

2°) Effet des progestatifs chez l'animal :

Les mêmes remarques sont à faire ici quant à la disparité des types de progestatifs, des animaux d'expériences et des durées de traitement.

La progestérone est le progestatif le plus étudié, et il semble que l'on puisse conclure qu'elle n'a pas d'effet sur le métabolisme glucidique chez l'animal.

En effet seul DOLIN (20) conclut à un effet défavorable et son étude porte sur 5 furets seulement et ne dure que 12 jours au maximum.

Par contre LEWIS, FOGLIA et RODRIGUEZ (48), et BECK (4) concluent que la progestérone n'a pas d'effet sur le métabolisme des glucides. INGLE (40) insiste sur l'importance du dosage. En effet pour des petites doses (de 2 à 16 mg/j), il trouve que la progestérone reste sans effet, alors que pour des doses de 64 mg/j, elle a un effet défavorable.

L'acétate de chlormadinone n'est étudié que par 2 auteurs. BECK (4) sur des singes rhésus et GOBERNA (28) sur des rattes. Leurs résultats sont opposés, on ne peut donc conclure.

3°) Effet des composés oestro-progestatifs

Une seule étude ayant été envisagée, il n'est pas possible de conclure.

Chez l'homme

1°) Influence des progestatifs

- Certains auteurs (6), (5), pensent que les progestatifs exercent une action favorable sur le métabolisme des glucides.

La majorité (46) (45) (29) (33) (35) pensent qu'ils n'exercent aucune action. Mais il faut noter que 2 d'entre eux LARSSON-COHN (46) et GOLDMAN (33) utilisent des préparations faiblement dosées.

D'autres auteurs enfin, SHREIBMAN (69), SPELLACY (82) et GERSHBERG (26) pensent que les progestatifs exercent une action néfaste. Mais il faut noter que l'étude de SHREIBMAN ne porte que sur 11 femmes dont 7 sont prédiabétiques et qu'il a employé une dose de 250 mg de progestérone puis fait les explorations 5 jours après. De même l'étude de GERSHBERG porte seulement sur 12 femmes qui sont soit des prédiabétiques, soit des diabétiques. Seule l'étude de SPELLACY (82) est à retenir, elle porte en effet sur 49 femmes et dure 6 mois.

2°) Influence des oestrogènes

La majorité des auteurs s'accordent pour dire que les oestrogènes ont une action défavorable sur le métabolisme des glucides. Ainsi DI PAOLA (18) (19), KHALKHOFF (44), BUCHLER (10) et HALLING (36). Parmi ceux-ci tous incriminent particulièrement le mestranol sauf HALLING qui pense que le mestranol seul n'est pas responsable.

Enfin GOLDMAN (31) pense que le diéthylstilboestrol n'exerce aucune action et 2 auteurs, MARCUS (51) et GERSHBERG (24) ont constaté une amélioration du diabète chez des femmes diabétiques traitées par les oestrogènes.

3°) Influence du type d'association oestro-progestative

Aucune association ne se montre supérieure à une autre mais la disparité des méthodes employées par les différents auteurs rend difficile toute conclusion.

4°) Influence du type de méthode (séquentielle ou combinée)

2 auteurs : YEN et VELA (95) et VERMEULEN (91) les trouvent identiques, SPELLACY (75) (81) insiste sur la supériorité de la méthode séquentielle et il est à noter que ses travaux ont porté sur 6 à 8 ans.

5°) Influence de la durée

- SPELLACY (77) et MAUVAIS-JARVIS (52) s'accordent pour dire que plus le traitement est long, plus le métabolisme glucidique est perturbé.

- Quant à savoir si les altérations du métabolisme glucidique sont transitoires ou définitives il est difficile de conclure : POSNER (61), DI PAOLA (19), KHALKHOFF (44), HALLING (36), et JAVIER (42) constatent un retour des explorations fonctionnelles à la normale soit quand le traitement est arrêté, soit quand il

est continué jusqu'au 9ème mois pour DI PAOLA, jusqu'au 18ème mois pour POSNER. Ces 2 auteurs concluent à la possibilité d'un mécanisme d'adaptation de l'organisme.

6°) Influence de la dose

CLINCH (13), PI SUNYER (60) et VERMEULEN (91) concluent que plus la dose est élevée, plus les perturbations du métabolisme glucidique sont importantes.

Seul PETERSON (58) n'observe aucune corrélation entre la dose et la diminution de la tolérance au glucose.

ROSENFELD (68) constate que même une association faiblement dosée entraine des perturbations du métabolisme glucidique.

7°) Influence des facteurs prédisposants

Ici l'ensemble des auteurs s'accordent pour dire que les femmes ayant des facteurs prédisposants développent plus facilement des altérations du métabolisme glucidique.

SPELLACY insiste particulièrement sur la prise de poids pendant le traitement oestro-progestatifs.

8°) Corrélations avec les autres pathologies

Les études publiées sur les troubles du métabolisme lipidique, de la coagulation, de la tension artérielle discordent trop entre elles et sont trop peu nombreuses pour arriver à une conclusion valable. Aucune n'a été suffisamment bien conduite, systématiquement menée et suffisamment prolongée.

Par ailleurs aucune corrélation certaine n'a actuellement été établie entre les troubles du métabolisme des glucides et ceux observés dans les autres pathologies.

C O N C L U S I O N

Il ne parait pas douteux à la lueur de tout ce qui précède que les contraceptifs oraux exercent une action sur le métabolisme glucidique.

Dans la mesure où notre revue de la littérature est complète et où l'on peut tirer des conclusions valables compte tenu de la disparité des méthodes utilisées dans les articles rapportés dans ce travail, il semble possible d'apporter les réponses suivantes aux questions posées en introduction.

1° - Les oestrogènes semblent responsables des altérations du métabolisme glucidique observées sous traitement oestro-progestatif et parmi ceux-ci tout particulièrement le mestranol.

2° - Aucune association oestro-progestative ne peut être considérée comme plus ou moins nocive.

3° - la méthode séquentielle apparait comme étant supérieure à la méthode combinée.

4° - la dose joue un rôle certain et les composés oestro-progestatifs plus faiblement dosés paraissent préférables.

5° - la durée du traitement est de même un facteur certain : plus elle est longue, plus les altérations du métabolisme glucidique sont importantes.

6° - on manque actuellement d'un recul suffisant pour juger si les altérations du métabolisme glucidique sont transitoires ou définitives.

7° - les femmes ayant des facteurs prédisposants développent plus rapidement et plus fréquemment des altérations du métabolisme glucidique.

8° - la littérature sur ce sujet est trop pauvre, les études ne sont pas menées de façon suffisamment systénatique pour établir des corrélations avec les troubles observés dans d'autres pathologies.

9° - Aucun paramètre biologique ou clinique dont les anomalies laisseraient prévoir la fréquence des perturbations des autres paramètres n'a actuellement été établi.

C'est pourquoi, il serait souhaitable d'étudier à la fois les troubles du métabolisme glucidique, lipidique, de la coagulation, de la pression artérielle, de la sécrétion de l'hormone de croissance. Ceci chez les mêmes patientes, avec les mêmes produits oestro-progestatifs et pendant la même durée de temps.

VU, le Président de Thèse,

M. le Professeur CANIVET

VU, le Doyen,

M. le Professeur FOURNIER

VU et permis d'Imprimer
le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

1 - BECK P. and WELLS S.A.

Diabetes I7. suppl. I. 307-308 I968

Plasma insulin responses to glucose in normal and subilinical diabetic women treated with O.C. agents.

2 - BECK P. and WELLS D.A.

Clin. Res. I6, 338, I968

Plasma insulin responses to glucose in estradiol and mestranol treated rhesus monkey

3 - BECK P. and WELLS S.A.

J. Clin. endocr. and metab. I969 - 29/6 (807-8I8)

Comparison of the mechanisms underlying carbohydrate intolerance in subelinical diabetic women during pregnancy and during post-partum oral contraception steroid treatment.

4 - BECK P.

Progestin enhancement of the plasma insulin response to glucose in Rhesus Monkeys

Diabetes I8 : 3 , I46-152, I969

5 - BECK P.

J Clin. End. Metab. 30, 785-79I, I970

Comparison of the metabolic effects of chlormadinone acetate and conventionnal contraceptive steroids in man.

6 - BENSAMINF and CASPER D.

Am. J. of obst. and gynec. 94 : 99I, I966

alterations to carbohydrate metabolism induced by progesterone in cases of endometrial carcinoma and hyperplasia.

7 - BESCH et COLL.

Metabolism I4 : 387, I965

8 - BOTTERMANN P. and COLL.
München Med. Wschr. 13 : 685, I967

9 - BRET A.J. et COLL., et COOL. :
Protestatifs oraux et augmentation de la pression artérielle
Rev. franç. Gynec. 63, 703, I968
in Rapport inserm sur les contraceptifs oraux p. 153, I97.

I0 - BUCHLER D.
Am. J. obst. gynec. 95, 4, 479 - 83 I966
Effects of oestrogens on glucose tolerance

II - CAEN J. et coll. :
Effet de contraceptifs oraux sur l'homostase
Rapport nisern sur les contraceptifs oraux - p. I6I - I80, I97I

12 - COSTRINI et coll. :
Progesterone augmentation of plasma insulin responses and pancreatic islet secretion of insulin.
Diabetes I8 : 322, I969

13 - CLINCH J
Lancet, 1 857-858 I969
Effects of o.c. on glucose tolerance

14 - CLINCH J.
Lancet 76II, 2 : I09-I0, 12 Juillet I969

15 - DANOWSKI T.S. et. al.,
Clin. pharm. therm. 9, 223-227, I968
Glucose tolerance prior to and during therapy with contraceptive steroids.

16 - DE GENNES J.L. et coll. :
Accidents vasculaires majeurs en cours de traitement contraceptif oral, et découverte rétrospective d'une hyperlipidémie idiopathique. A propos de 9 observations.
Presse Méd., I970, 78, 541
in Rapport inserm sur les contraceptifs oraux, p. 121, I97I.

17 - DE GENNES Jean-Luc :

Effet des contraceptifs oraux sur le métabolisme des lipides.

Rapport incerm sur les contraceptifs oraux : II5-132, I97I

18 - DI PAOLA et coll.

Oral contraceptives and cerbohydrate metabolism

Am. J. obst. gyn. I968, I0I, 206-216

19 - DI PAOLA

Estrogen therapy and glucose tolerance test.

Am. J. obstet. gynec. I07 : 124 - 32, I970

20 - DOLIN G. et coll.

Effect of steroid and pituitavy hormones on experimental diabetes mellitus in ferret

Endocrimology 28 : 6, 840, I94I

21 - FENICHEL R.L.

Effects of o.c. and their components on glucose tolerance in rats.

Acta endocrin. I969 62/3 (438-448)

22 - FITZGERALD M.G., et coll. :

The effects of sex and parity on the incidence of diabetes mellitus

Quart - J. Med. - 30, 57 - 70, I96I

23 - FOSS G.L.

J. reprod. Fertil. I970 23/I (I85-I88)

Effects of long term microdosage of norgestrel on G. tolerance and serum transaminase Level.

24 - GERSHBERG H, :

Improvement of glucose tolerance with estrogen treatment in maturity - onset diabetes

Excerpta Med. I40 : 129-130, I967

International congress series.

25 - GERSHBERG et coll.

Diabetes 13 : 378 - 382, I969

26 - GERSHBERG H.,
Obstet - gynec. 33 : 383, I969
Effects of medioxyprogesterone acetate on serum insulin and growth hormone levels in diabetic and potential diabetics.

27 - GLENN J.,
Metabolism 8 : 265, I959

28 - GOBERNA R. et al.
Endocrinalogy 89 : 974-80 oct. 7I
Effect of the synthetic progestin chlormadinone acetate in the insulin response to glucose in normal and subtotally pancreatomized rats.

29 - GOLDMAN J.A.
ISR. J. Med. Sci. 4 : 878, I968

30 - GOLDMAN J.A.
Fertil and Steril. 20, 3 : 393 - 99 I969
The effect of pseudopregnoncy by ovulatory suppressants on the glucose tolerance in women.

31 - GOLDMAN J.A.
Am. J. of obst. and gynec. I03 : 172, I969

32 - GOLDMAN J.A. et al.
Am. J. obst. Gynec. I07 : 325 - 7 Mai 70
Blood glucose levels and glucose tolerance in women with subelimicol diabetes receiving an O;C.

33 - GOLDMAN J.A. et al.
ISR. S. Med. Sci. 6 : 703 - 7 Nov - Déc. 70
Blood glucose levels and glucose tolerance in prediabetic and subelinical diabetic women on a low dose progestagen contraceptive

34 - GOLDMAN J.A.
Obst. and gynec. 35, 2, 207 - 2I0 I970
Glucose metabolism during the menstrual cycle - glucose tolerance during one cycle and under the effect of ovulatory suppressants

35 - GOLDMAN J.A. et coll.
Blood glucose and plasma insulin levels with ethynodiol diacetate o.c.
J. obstet. gynecol. Br. Commonw. 78 : 255-260 7I

36 - HALLING G.R., MICHELS E.L., and PAULSEN A.C. :
Glucose intolerance during Ethynodiol diacetate mestranol therapy
Met - Clin - Exp. XVI 465-468, I967

37 - HOUSSAY, B.A., FOGLIA, V.G., and RODRIGUEZ, R.R.
Acta Endocrinol. I7 : 146, I954
production or prevention of some types of experimental diabetes
by oestrogens or corticosteroids

38 - ILLIS L., et coll.
oral contraceptives and cerebral arterial occlusions
Brit. Med. J. I965, 2, II64
In rapport imserm sur les contraceptifs oraux, p. 120, I97I

39 - INGLE D.J.
Am. J. Physiol. I38 : 577, I943

40 - INGLE D.J.
Comparison of effect of progesterone and II - ketoprogesterone
upon glycosuria of partially depancreatized Rats
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 82 : 416, I953

41 - JARRETT R.J. et al.
Brit. med. J.2 : I - VI - I968 - 528-529
Changes in oral glucose tolerance during the menstrual cycle.

42 - JAVIER Z. et al.
Metab. clin. and exp. XVII, 443-456, I968
Ovulatory suppressants, oestrogens and carbohydrate [illegible]

43 - JOSLIN et coll :
treatment of diabetes mellitus
ed: Lea et Fibiger, Philadelphia - I0 ème edition : I959

44 - KALKHOFF R.K.

Diabetes I7, 307, I968

Acquired subclinical diabetes in women receiving o.c. agents

95 - KALKHOFF R.K.

J. Clin. End. Met. 31, 24-38, I970

Progesterone, Pregnancy and the augmented plasma insulin response.

46 - LARSSON - COHN.

Acta Endo - 62 , 2 : 242-250 - oct. 69

Glucose tolerance and insulin response during daily continous low. dose oral contraceptive treatment

47 - LEBHERTZ T.B. and FOBES, C.D.

Management of endometuosis with nor-progesterone

Am. J. of obst. and gynec. 8I : I02, I96I

48 - LEWIS, J.T., FOGLIA, V.G., et RODRIGUEZ, R.R.

Endocrinology 46 : 111, I950

The effects of steroids on the incidence of diabetes in rats after subtotal pancreatectomy

49 - LUBETSKI J.

Revue du praticien, 28 - 26, 3693 - 3700, I968

50 - LUNDBAECK N.

Brit. Med. J., I, I507, I962

51 - MARCUS, H., and GLOTSZER, S. :

estrogens in diabetes New-York State J. Med. 48 : 1461 , I948

52 - MAUVAIS - SARVIS P. et coll.

dangers de la contraceptîon orale par les steroides oestroprogestatifs

La Presse Medicale 77, 41, 1419 - 1422 I969

53 - MAUVAIS - JARVIS P.

effet des contraceptifs oraux sur les glandes endocrines

Rapport inserm , 73 - 77 , I97I

sur les contraceptifs oraux.

54 - MEYER P. :

effet des contraceptifs oraux sur la pression artérielle
Rapport inserm sur les contraceptifs oraux, p. 145-155, I97I

55 - MONKS H.H. :

diabetes mellitus, vital statistics
N. York J. med. 61, 602-616, I96I

56 - MOSES L.E. :

advances in planned parenthood (Vol. IV)
Excerpta Medica Amsterdam I970

57 - NEVIN N.C. et coll. :

three cases of intravescular thrombosis occuring in patients receiving oral contraceptive.
Brit. Med. J., I965, I, 158-315
in Rapport inserm sur les contraceptifs oraux, p. 120, I97I

58 - PETERSON W.F., et coll.:

Analysis of the effect of ovulatory suppressants on glucose tolerance.
Am, J. obst. Gynec. 95 : 484-88, I966

59 - PIKE D.A. :

Parity and the incidence of diabetes
Lancet 1, 8I8-82I, I956

60 - P.I. SUNYER F.x et al.

Obst. and gynec. 31, 482, I968
Effects of an ovulatory suppressant on glucose tolerance and insulin secretion.

61 - POSNER J :

oral contraceptive and intravenous glucose tolerance test (I) data noted early in treatment; - [illegible] (II) long term effect.
Obst. and gynec. 29, 79-86, 87-92, I967

61 bis - POULSEN J.E.

Nord. Med. 75 : 77, I966

62 - PYORALA K., PYORALA T., et LAMPINEN V.
LANCET 2 : 776, I967

63 - RICE - WRAY
Contraception 1 : 389, I970

64 - ROCK J., PINCUS G. and GARCIA C.R. :
Science 124 : 890, I956

65 - RODRIGUEZ R.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. N.Y, 73, 317, I950

66 - RODRIGUEZ R.
alloxan diabetes in the rat : recovery following estrogen treatment
Endocrinology, 5, 1, I954

67 - RODRIGUEZ A.R. :
influence of oestrogens and androgens on the production and prevention of diabetes
Exc. Med. Found. Ed. I955, 1 vol., 228-307

68 - ROSENFELD P.
Diabetes I8 - Suppl. 1, 371, I969
impaired carbohydrate tolerance in women taking au o.c. agent.

69 - SCHREIBMAN P.H.
Diabetes I7 Suppl. 1, 341-342, I968
Alterations in carbohydrate and lipid metabolism by a progestin.

70 - SILVERSTONE F. , ..
J. clin. Invest. 40 : 2180, I96I

71 - SPELLACY WN. et coll.
Insulin and glucose changes in the blood of
contraceptives.

72 - SPELLACY WN.
Am. J. obst. gynec. 95, 474-478, I966
Plasma insulin and blood glucose levels in patients taking o.c.

73 - SPELLACY WN et coll. :
Carbohydrate metabolic studies after six cycles of combined type oral contraceptive tablets
Diabetes 16 : 590-594, I967

74 - SPELLACY WN
Amer. J. obstet. gynec., I0I, 672, I968
Effects of sequentional oral contraceptive on plasma insulin and blood glucose levels after 6 months treatment

75 - SPELLACY WN et coll.:
Carbohydrate studies in long term users of oral contraceptives
Diabetes 17, suppl. 1, 344-5, I968

76 - SPELLACY WN
Metabolism. clin. and exp.
I7, 6, 496-50I, I968
Glucose and insulin alteration after one year of combination type o.c. treatment.

77 - SPELLACY WN
Am. J. obst. gynec. I04 : 448, I969
A review of carbonhydrate metabolism and the o.c.

78 - SPELLACY NW
Obstet. gynec. 33 : 800, I969
Insulin and glucose studies after one year of treatment with a sequential type of o.c.

79 - SPELLACY WN
The effects of o.c. on carbohydrate metabolism
SPELLACY WN
J. Reprod. Med. 5 : 40-44 Jul. 70

80 - SPELLACY WN
Southern. Med. S. 63 : 152-5 fev. 70
Cross-sectionnal investi gation of carbohydrate metabolism in women taking a sequential or combination type o.c. = Measurements of blood glucose, plasma - insulin, and plasma growth hormone during an oral G T T .

81 - SPELLACY WN.

Glucose, insulin, and growthe hormone studies in long term users of o.c.
Am. J. of obst. and gynec. I06 : 173-82 I970

82 - SPELLACY WN et al.

Fertil Steril 21 : 457-63 juin 70
Medroxyprogesterone acetate and carbohydrate metabolism measurement of glucose, insulin and growth hormone during 6 months. [illegible].

83 - SPELLACY WN et al.

Int. J. Fertil. I6 : 55-65 Apr. Juin 7I
Studies of ethynodiol diacetate and mestranol on blood glucose and plasma insulin.
I six months oral glucose tolerance tests.

84 - SPELLACY WN et al.

Studies of chlormadinone acetate and mestianol on blood glucose and plasma insulin.
I)- six months oral GTT : Fertil Steril. 22 : 217-23 Apr. 7I
II) - 12 months oral GTT : Fertil Sterl. 22 : 224-8 Apr. 7I

85 - SPELLACY WN

Acta Endocrinol (Suppl.) (Kbh) 155 : I65 I97I
Carbohydrate metabolism and contraceptic steroids.

86 - SZABO A.S. et al.

New England J; med. 282 : 646-50 mars 70
Glucose tolerance in gestational diabetic women during and after treatment with a combination type oral contraceptive.

87 - TALAAT M. et coll.:

effect of oestradiol dipropionate on the glucose tolerance and insulin sensitivity curves in normal and ovarectomized female rabbits
Arch. Internat. Pharmacodyn. et thérap. 153 : 290, I965

88 - TALAAT M. et coll.:

effects of oestradiol dipropionate on the carbohydrate metabolism in castrated male rabbits.
Arch. Internat. Pharmacodyn. et thérap. 154 : 402, I965

89 - TYSON J. E. A. :
oral contraception and elevated blood pressure
Amer. J. Obstet. Gynec. I00, 875, I968
in Rapport inserm sur les contraceptifs oraux p. 153, I97I

90 - VELA P. et YEN S.C.C. :
Serum insulin and growth hormone responses to arginine infusions before and during treatment with oral contraceptive. steroids
J. clin. endoc. and Metab. 29, 1212-1216, I969

91 - VERMEULEN A.
Effects of oral contraceptive on carbolydrate metabolism
Diabetolopia 6 : 515-23 oct. 70

92 - WALDHAUSH
Geburtsch Frauenheilk 29 : 611, I969

93 - WAYNE H., et coll. :
Metabolic effects of enovid in rhumatoid arthritis
Arthr. and Rhum. 6, 796, I963

94 - WYNN V., and DOAR J. W. H. :
Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism
Lancet 2 : 7I5-7I9 , I966

95 - YEN S. C. C. and VELA P. :
effects of contraceptive steroids on carbohydrate metabolism
J. clin. and Metab. 28, 1564-1570, I968

96 - RISK of thrombo - embolic. disease in women taking oral contraceptives
A preliminary communication to the medical research council by a subcommittee.
Brit. Med. J., I967, 13, 267
in Rapport inserm sur les contraceptifs oraux, p. 121, I97I